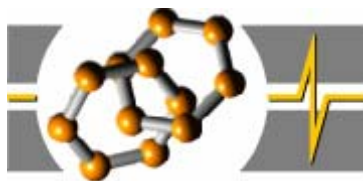


DOKTORI ÉRTEKEZÉS

SZINTÉZISUTAK ÚJ POLIKONDENZÁLT HETEROCIKLUSOS RENDSZEREKHEZ

Riedl Zsuzsanna



**MTA Kémiai Kutatóközpont
Biomolekuláris Kémiai Intézet**

**Budapest
2005**

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Reaktív kiindulási anyagok szintézise gyűrűfelylással	3
2.1. Irodalmi háttér	3
2.2. Saját eredmények	7
3. Cikloaddíciókkal végzett átalakítások	13
3.1. Új kondenzált heterociklusok előállítása Diels-Alder-reakcióval.....	13
3.1.1. Irodalmi áttekintés.....	13
3.1.2. Saját eredmények	16
3.2. Új gyűrűvázak szintézise 1,3-dipoláris cikloaddícióval.....	19
3.2.1. Irodalmi áttekintés.....	19
3.2.2. Saját eredmények	26
3.2.2.1. Kéntartalmú ikerionok cikloaddíciója.....	27
3.2.2.2. Cikloaddíció triazolo-benzo[1,2,4]triazin vázat tartalmazó azometin-iminekkel	34
3.2.2.3. Egy triciklusos, piridazinnal kondenzált ikerion cikloaddíciója	42
4. Gyűrűtranszformációval végzett átalakítások	43
4.1. Irodalmi áttekintés.....	43
4.2. Saját eredmények	45
4.2.1 Gyűrűtranszformáció háromgyűrűs, furánnal kondenzált rendszerrel.....	45
4.2.2. Gyűrűtranszformáció tetrazolil-1-azadiénekkal és akroleinekkal.....	47
4.2.3. Kéntartalmú ikerionokkal lejátszódó gyűrűtranszformáció	49
5. Vegyértékizomerizációval nyert kondenzált rendszerek	59
5.1. Irodalmi áttekintés.....	59
5.2. Saját eredmények	63
5.2.1. Egy heteroaromás ikerion vegyértékizomerizációja	64
5.2.2. Triazolo-benzo-triazin váz vegyértékizomerizációja FVP körülmények között.....	66
5.2.3. Egy triazolo-pirazíniumsó és pirazinil-hidrazon átalakulása	72
6. Új, piridazinnal kondenzált gyűrűrendszerek szintézise Pd(0) katalizátor alkalmazásával.....	80
6.1. Irodalmi áttekintés.....	80
6.2 Saját eredmények	83

7. Biológiaiilag aktív származékok.....	92
8. Összefoglalás	97
9. Irodalomjegyzék.....	107
10. Függelék.....	115

1. Bevezetés

A kondenzált heterociklusos vegyületek az utóbbi években egyre fokozottabban a figyelem középpontjába kerültek, melynek egyik fő oka az, hogy számos származék gyógyászati alkalmazásban fontos szerepet tölthet be. A vizsgálatok során ugyanis kitűnt, hogy a többgyűrűs, közel síkalkatú molekulák egyrészt lényegesen módosíthatják a DNS és az RNS stabilitását, ezáltal számos megbetegedés kezelésekor játszhatnak fontos szerepet, másrészt kimutatták multidrog-rezisztencia gátló hatásukat is. E körülmény különös fontosságot tulajdonít az új gyűrűvázak szintézisének, ezért minden olyan reakciótípus, amely új típusú vegyületek képződéséhez vezet, az érdeklődésünk körébe került.

A dolgozatomban a kandidátusi fokozat megszerzése óta eltelt 12 év kutatómunkáját foglalom össze. A kísérleti munka sokrétűsége miatt célszerűnek tűnt, hogy a szerteágazó preparatív munkát az alkalmazott szintézisutak szerint csoportosítsam. Minden esetben célként az új gyűrűrendszerek előállítása szerepel, és emellett a reakciók mechanizmusának felderítése is fontos szempontot jelent.

Az a körülmény, hogy a dolgozat számos, egymástól eltérő, különböző utakon megvalósuló gyűrűrendszerek szintézisét tárgyalja, arra késztetett, hogy a témára vonatkozó irodalmi háttérrel az új eredményeket leíró egyes fejezetekben ismertessem, ügyelve arra, hogy a saját eredményeim tárgyalásától ez jól elkülönüljön. Néhány esetben a saját munka ismertetése közben idézett irodalmi eredményt a margók behúzásával külön jeleztem.

A disszertáció hat érdemi fejezetre tagolódik. A Bevezetést követő első fejezet kissé eltér az azt követő részeketől: a „Reaktív kiindulási anyagok szintézise gyűrűfelnnyílással” című részben azokat a szintéziseket mutatom be, melyek segítségével a későbbi fejezetekben tárgyalt átalakításokhoz szükséges értékes kiindulási vegyületek – pl. hetarildiének vagy heteroaromás ikerionok – keletkeztek. Az ezután következő négy fejezet most már valóban az új gyűrűrendszereket eredményező átalakításokat mutatja be szintézismódszerek szerint csoportosítva: így cikloaddíciós átalakítások, gyűrűtranszformációk, vegyértékizomerizációk, valamint a Pd(0) katalizátor segítségével végzett gyűrűzárások tárgyalására kerül sor. Végül egy rövid fejezet néhány általunk előállított vegyület biológiai hatását ismerteti. Az értekezést az „Összefoglalás” és az „Irodalomjegyzék” zárja.

Jelen dolgozat 16 megjelent és további 4 megjelenés alatt levő kézirat anyagának összefoglalása, amelyeket a disszertációhoz csatolt Függelék tartalmazza.

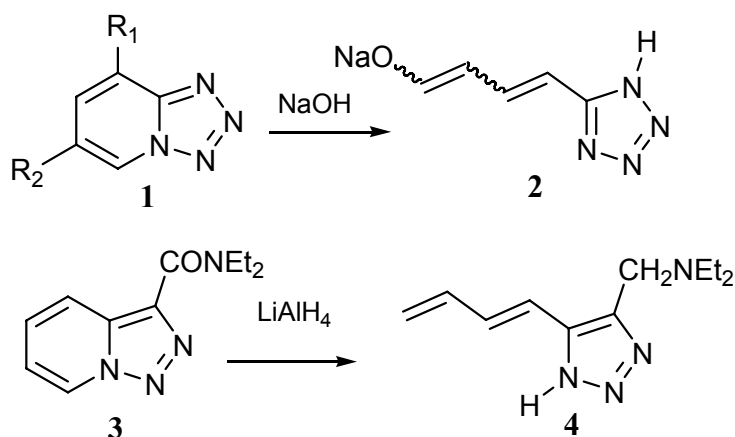
2. Reaktív kiindulási anyagok szintézise gyűrűfelnyílással

Korábbi eredmények alapján ismert, hogy értékes reaktív intermedierek nyerhetők gyűrűfelnyílással. Néhány új eredmény eléréséhez saját korábbi kutatásaim felhasználásával jutottam hozzá, így ezek lényegét is az alábbiakban foglalom össze. A gyűrűfelnyílási reakciók közül ebben a fejezetben azokat az eseteket tárgyalom, amelyben a kondenzált heterociklus egyik gyűrűjének felnyílása diének ill. ikerionok képződését eredményezi. A hetarildiének ill. az ikerionok – szerkezeti sajátosságuk miatt – reaktív kiindulási vegyületei a további szintéziseknek, ezért fontos szempont, hogy e vegyületek keletkezése egyszerű átalakítással váljon lehetővé.

2.1. Irodalmi háttér

Hetarildién típusú származékok gyűrűfelnyílási reakcióban történő képződése elvileg két úton lehetséges: a) semleges rendszerek b) pozitív töltésű, híd-fő-nitrogénatomot tartalmazó gyűrűrendszerek átalakításával.

Az irodalomban a semleges gyűrűrendszerekből kiinduló dién-képződési reakcióra csak kevés példa ismert: pl. Stanovnik és munkatársai¹ tetrazolopiridinből (**1**) bázikus körülmények között – nátrium-hidroxiddal – a tetrazolil-dienolát (**2**) képződését közölték. A piridingyűrű felnyílásakor kétkomponensű termékelegy keletkezett, melynek szerkezetvizsgálata alapján megállapították, hogy a kettőskötések geometriája 1-*cisz*-3-*cisz* ill. 1-*cisz*-3-*transz* volt. Mindkét izomerből a stabilabb 1-*transz*-3-*transz*-diént is előállították.



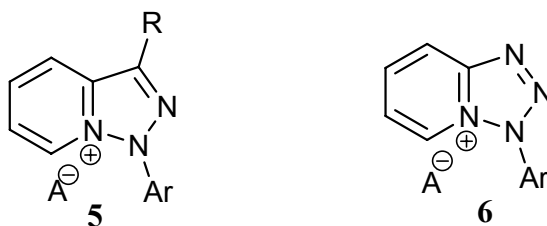
Angol szerzők² triazolopiridin (3) hasonló átalakítását írták le, ebben az esetben lítium-aluminium-hidriddel végezték az átalakítást, és triazolildiént (4) izoláltak.

Hetarildiének szintézisének egy másik lehetséges útja, hogy pozitív töltésű hídfő-nitrogénatomot tartalmazó heteroaromás rendszerekből kiindulva végezzük el az átalakításokat. A pozitív töltéssel rendelkező gyűrűrendszerek sokkal reaktívabbak nukleofilokkal szemben, így a diénekhez vezető szintézisek általában jóval enyhébb körülmények között játszódhatnak le, mint a töltéssel nem rendelkező hasonló semleges gyűrűrendszerek esetében.

Az ilyen típusú átalakításokhoz kulcsfontosságú a megfelelő kiindulási pozitív töltésű kondenzált heteroaromás rendszerek elérhetősége. Ez alapvetően kétféle módszerrel történhet:

- a) közvetlen gyűrűzárási reakcióval
- b) megfelelő semleges gyűrűrendszer szintézisét követő elektrofil addícióval, általában alkilezéssel vagy arilezéssel.

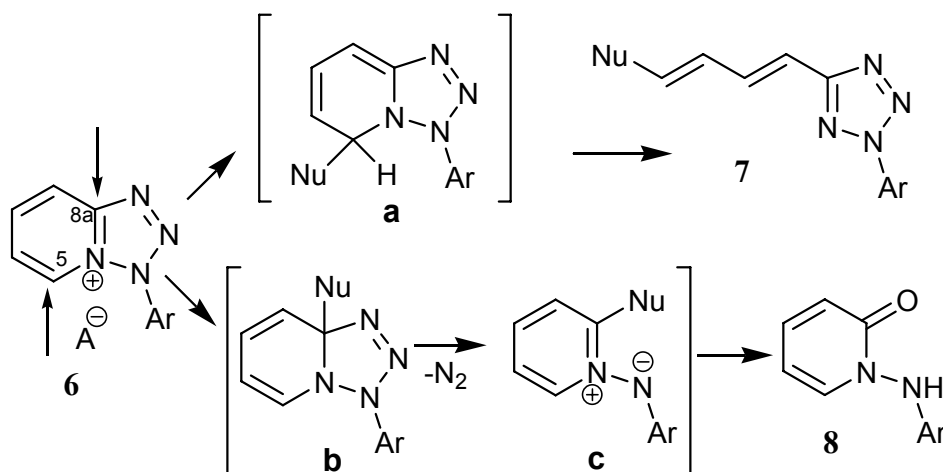
Kondenzált azóliumsók direkt szintézisére vonatkozó vizsgálatok az 1960-as évekre tekintenek vissza: Messmer és munkatársai ekkor publikálták az aril-tetrazolopiridiniumsókhoz vezető ún. ciklodehidrogénezési eljárást^{3a,b}.



Ez a szintézismódszer a Kuhn és Münzing által leírt eljárás⁴ továbbfejlesztett változata, amelyben az oxidatív gyűrűzáráshoz reagensként N-bróm-szukcinimid (NBS) helyett tribromfenolbromot (TBB) alkalmaztak. Ily módon v-triazolo-piridiniumsók (5) és 3-aril-tetrazolo-piridiniumsók (6) laboratóriumi szintézisére jól járható út áll rendelkezésre.

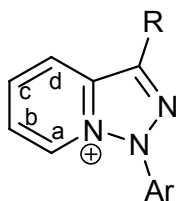
A pozitív töltéssel rendelkező tetrazolopiridiniumsó (6) a várakozásnak megfelelően készségesen – enyhe reakciókörülmények közt – reagál nukleofilekkel⁵. Legtöbb esetben (pl. szekunder aminok alkalmazásakor) azt tapasztalták, hogy a nukleofil támadás a pozitív

töltésű nitrogénatom egyik szomszédos pontján, az 5-ös helyzetben következett be (**a** semleges intermedier keletkezett), majd egy retroelektrociklizációs⁶ folyamatban a piridin gyűrű felnyílt és ennek eredményeként butadién-származékok (**7**) keletkeztek. A folyamatban különböző geometriájú tetrazolildiének képződését észlelték, és részletesen vizsgálták, hogy a nukleofil reagens természetétől függően milyen tényezők befolyásolják a dién láncban a kettőskötések geometriai elrendeződését. Megállapították, hogy a gyűrűfelnnyílási folyamat irányát – **a** intermedierből - sztereoelektron effektus fellépése befolyásolja⁷.



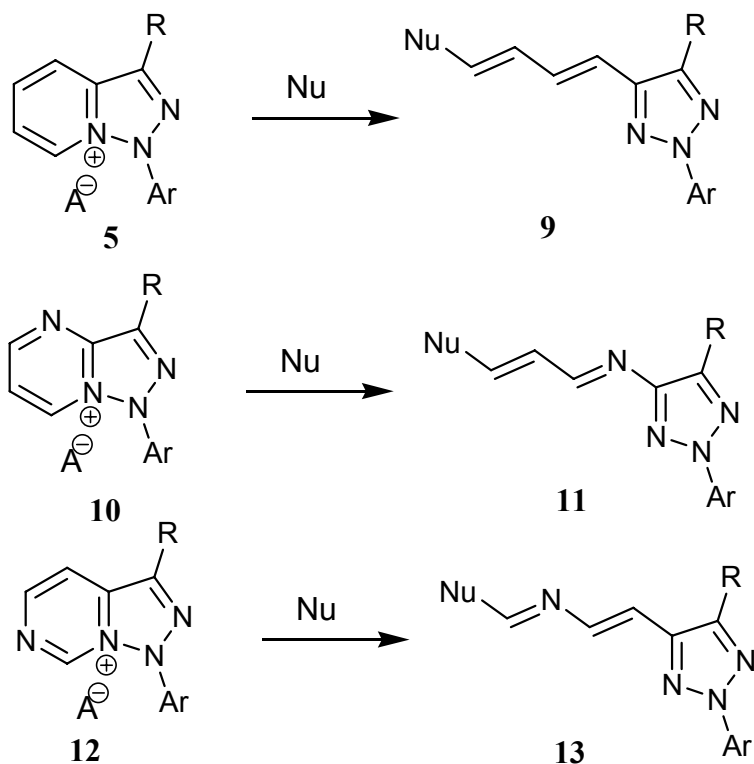
Néhány esetben azonban (pl. fenolát reagenseknél) a nukleofil támadás a pozitív töltés másik szomszédos pontján: a 8a helyen, a két kondenzáló gyűrű annelációs pontján következett be, és első lépésben **b** semleges pszeudobázis keletkezett. A következő lépésben nitrogén-molekula eliminációja egy **c** típusú ikerionos szerkezetű intermediert eredményezett, amelyből protonfelvételével *N*-anilino-piridonok (**8**) képződtek⁸.

Korábbi vizsgálatokból kitűnt⁶, hogy a triazollal kondenzált piridiniumsók (**5**) is hasonló reaktivitást mutattak nukleofilokkal szemben, és triazolildiének (**9**) keletkeztek. A hetarildiének szintetikus jelentősége felvetette azt a lehetőséget, hogy amennyiben a piridingyűrűt diazingyűrűre cserélik, azaz a gyűrűfelnnyílás következtében a dién-lánc különböző pozíciójában nitrogénatom helyezkedik el, aza-diének keletkezhetnek. E tekintetben négyféle variációs lehetőségnek megfelelően négy heterociklus jöhet számításba, amelyet az 1. ábra szemléltet: a triazolgyűrűhöz diazin váz lehet pirimidingyűrű, ez kétféleképpen kapcsolódhat, azaz a **b**, illetve **d** helyzet tartalmaz nitrogénatomot, továbbá lehet még pirazin vagy piridazingyűrű, ekkor a **c** ill. **a** pozícióban helyezkedik el nitrogénatom.



1. ábra. A diazingyűrű négy lehetséges elrendeződése (a hattagú gyűrűben *a*, *b*, *c*, *d* betűvel jelölt helyek egyikén nitrogénatom helyezkedik el) a triazollal kondenzált hídő-nitrogénatomot tartalmazó származékok esetén.

Kutatócsoportunkban Bátori és munkatársai⁹ a kétféle triazolopirimidinsó (**10** és **12**) szintézisét valósították meg, s tanulmányozták e sók nukleofilekkel lejátszódó reakcióját. Ebben az esetben is a hattagú gyűrű felnyílását észlelték¹⁰ s így az 1-aza ill. 2-aza-butadién-származékot (**11** és **13**) nyerték.

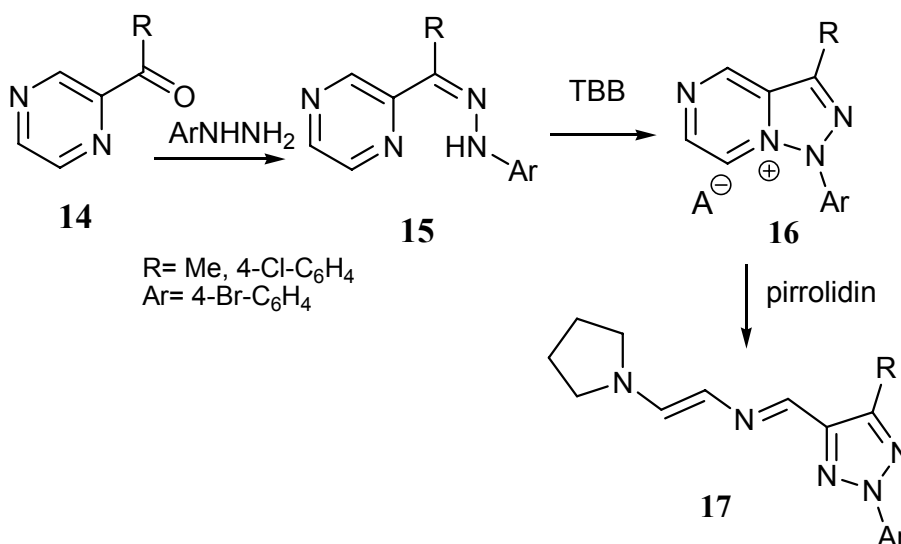


A másik két gyűrűrendszer – a pirazin és a piridazin-származékok – szintézisére magunk vállalkoztunk, így az ezzel kapcsolatos eredményeket a következő fejezet tárgyalja.

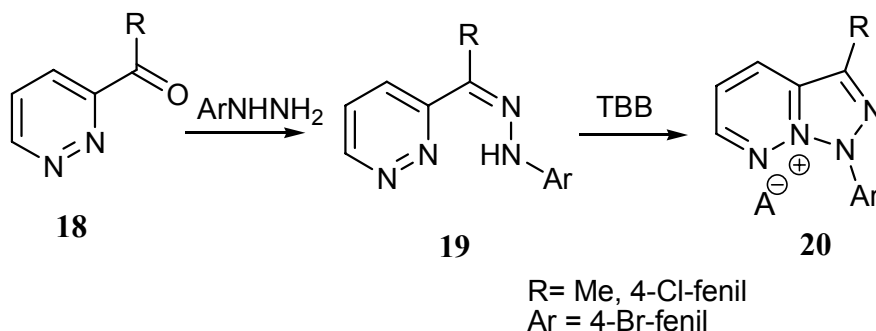
2.2. Saját eredmények

A kutatócsoport tematikájához kapcsolódva célul tűztük ki a fent említett két gyűrűrendszer: a triazolopiraziniumsó és a triazolopiridaziniumsó előállítását és átalakítását.

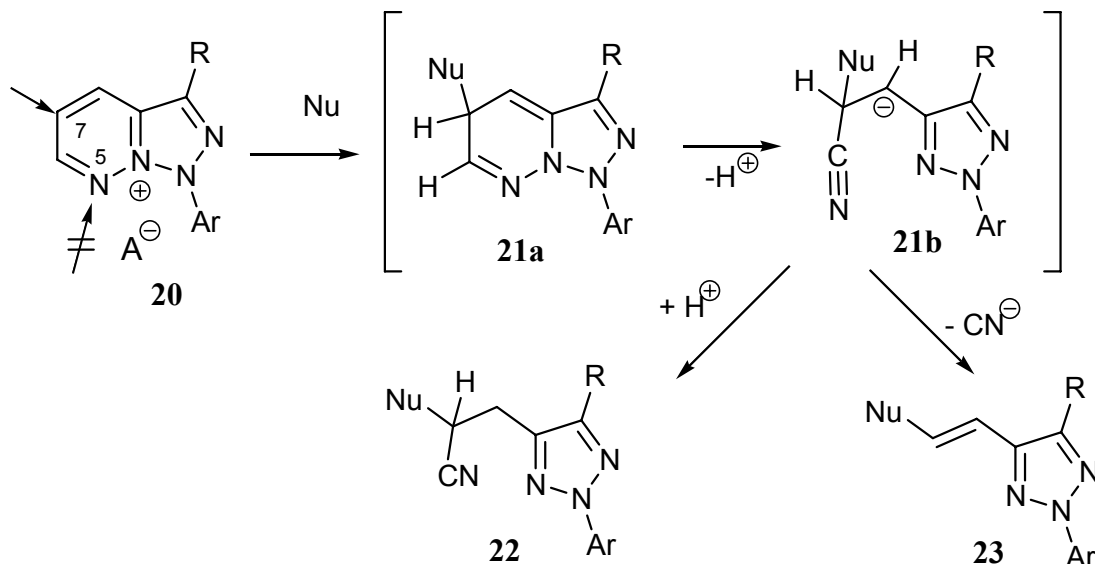
A pirazingyűrűvel kondenzált triazóliumsó (**16**) szintézisét pirazin-ketonoknak (**14**) arilhidrazinokkal képzett hidrazonjaikból (**15**) kiindulva végeztük el: a gyűrűzárást a korábban kidolgozott eljárás szerint tribrómfenolbrómmal (TBB) hajtottuk végre. Szekunder aminnal (pl. pirrolidinnal) már 0 C°-on tapasztaltuk a pirazingyűrű felnyílását, és jó hozammal (77 - 84 %) a 2-aza-1,3-butadién-származékot (**17**) kristályosan izoláltuk¹¹ (Függelék 1).



A másik hiányzó 1-azadién (1. ábra, N atom az *a* pozícióban) szintézisének elvi lehetősége a triazolopiridaziniumsók (**20**) átalakításán keresztül valósulhatna meg, azonban ez a kísérletsorozat nem várt eredményre vezetett. A triazóliumsó előállítását az eddigi gyűrűzárásokkal analóg módon: 3-piridazinil-ketonokból (**18**, R=Me, R=4-Cl-fenil) képzett hidrazonok (**19**) oxidatív gyűrűzárásával (TBB) végeztük el¹².



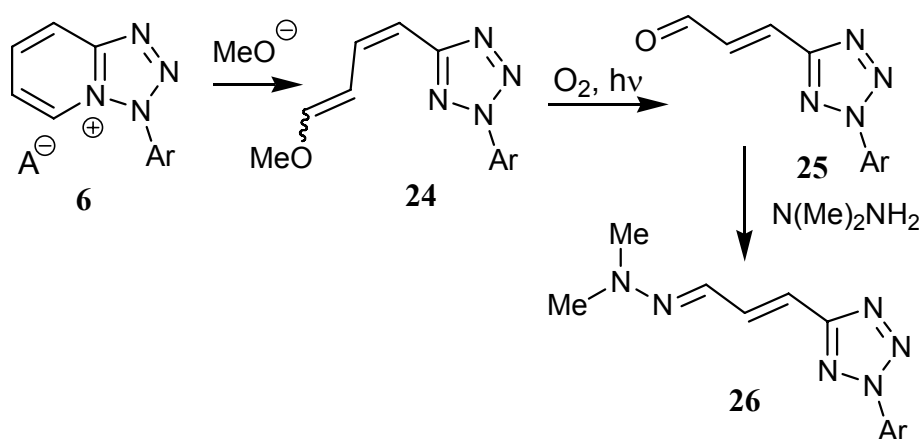
Nukleofil reagensekkel végzett reakciókészség-vizsgálatok során azonban azt tapasztaltuk, hogy ebben az esetben nem a korábban tapasztalt átalakulás megy végbe, azaz a nukleofil támadás nem a pozitív töltés szomszédos atomjain (pl. az 5-ös helyzetű N-atomon), hanem a gyűrű 7-es szénatomján játszódott le, és a **22**, **23** származékok keletkeztek.



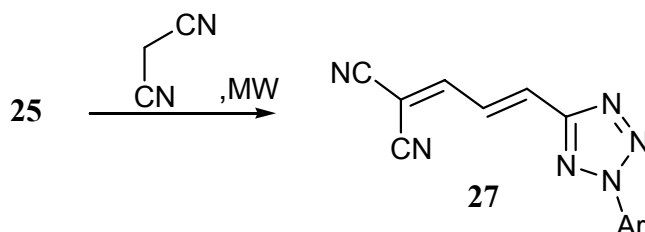
A **20** triazóliumsó és a nukleofil reagens (pl. szekunder amin) reakciójakor a következő mechanizmust tételeztük fel. Első lépésben a **21a** semleges intermedier keletkezik, amelyből egy proton lehasadása után a piridazingyűrű felnyílása eredményezi a következő intermedier (**21b**) kialakulását. Ez az intermedier az alkalmazott nukleofiltól függően kétféleképpen alakul tovább: vagy proton felvételével egy ciano-etil oldalláncot tartalmazó vegyületté (**22**) alakul, vagy pedig a cianid anion eliminációjával a **23** etenil-származékot eredményezi. Szekunder aminnal – pl. morfolinnal – azt tapasztaltuk, hogy mind a két származék (**22** és **23**) párhuzamosan keletkezik, míg anionokkal – pl. metoxiddal ill. benziltioláttal – végezve a reakciót kizárólag a triazoloetenil típusú vegyületek (**23**) képződtek jó – 70- 95 % – termeléssel (Függelék 2.). Ez a folyamat abból a szempontból nem váratlan, hogy a nukleofil támadásnak az eredeti elképzelés szerint, amely gyűrűfelnyíláshoz vezetett volna, a piridazingyűrű nitrogénatomján kellett volna bekövetkeznie.

A hiányzó 1-azadién szintézisére egy alapvetően eltérő reakcióút felhasználásával került sor¹³ (Függelék 3). Erre az a megfigyelés szolgáltatott lehetőséget, hogy tetrazóliumsókból (**6**) nátrium-metoxid hatására tetrazolildiénéterek (**24**) keletkeztek, amelyek állás közben spontán átalakultak tetrazolilakrolein-származékokká (**25**). Ezt az átalakítást preparatív

méretben is megvalósítottuk: fotoszenzibilizátor (tetrafenilporfirin: TPP) jelenlétében, levegő átbuborékoltatásával a **24** diénéter diklórmetános oldatát napfényen állni hagytuk, illetve napfénylámpával világítottuk meg. Néhány nap elteltével közepes termeléssel izoláltuk az ariltetrazolilakrolein (**25**: Ar=4-Cl-fenil, 4-F-fenil, 4-*i*Pr-fenil) származékokat. Az aldehidcsoport ezután *N,N*-dimetil-hidrazinnal végrehajtott kondenzációs reakcióban az 1-azadién-származékot (**26**) eredményezte.



Az ariltetrazolilakroleinek (**25**) e viszonylag könnyű hozzáférhetősége azt a lehetőséget is felvetette, hogy az aldehidcsoporton keresztül lánchosszabbítással új, közvetlen gyűrűfelnyílással nem szintetizálható diéneket állítsunk elő¹⁴.

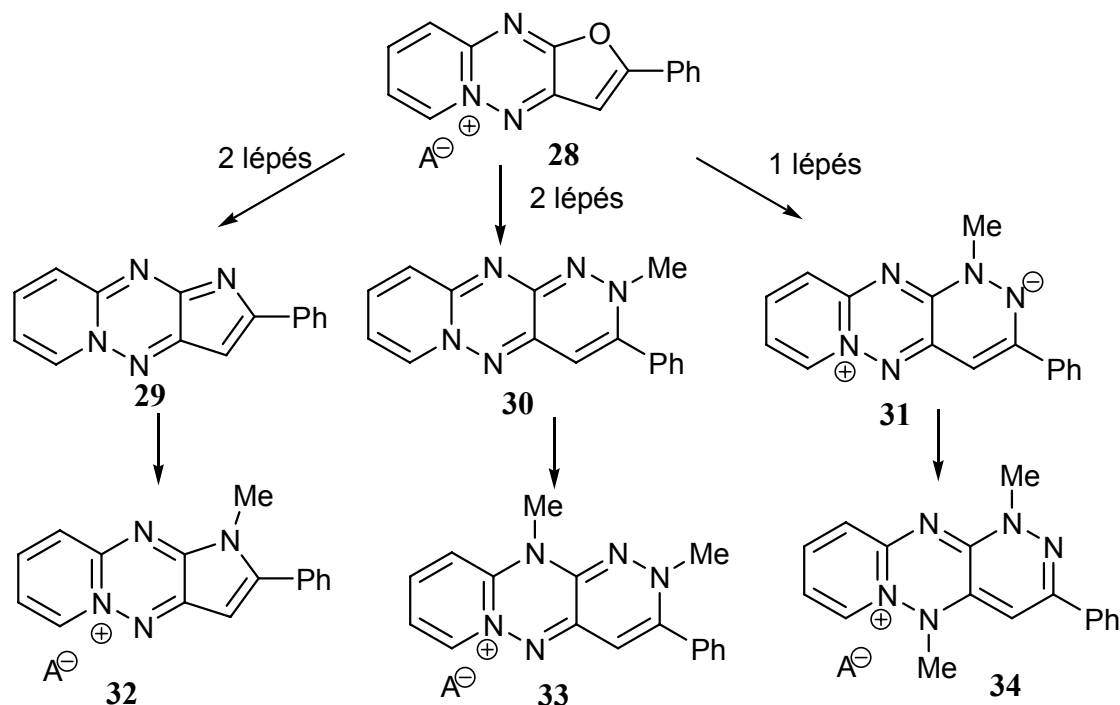


Aktív metilén-csoportot tartalmazó vegyületekkel, így pl. malonitrillel mikrohullámú technika alkalmazásával kondenzációs reakcióban a **27** két cianocsoportot tartalmazó hetarildiént nyertünk.

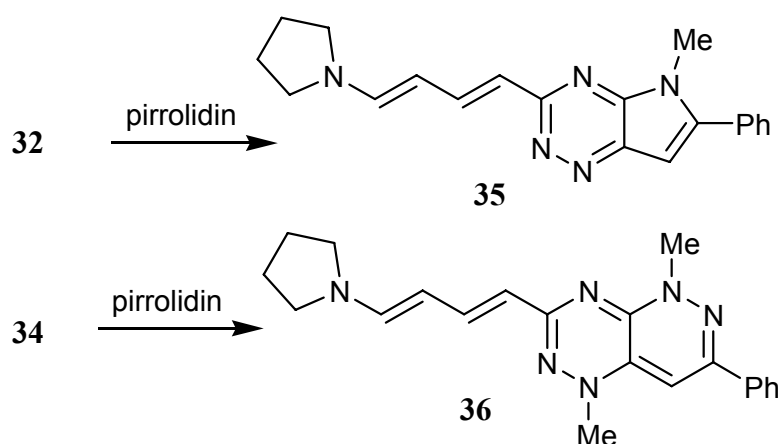
E fejezetben (ld. 4. oldal) már említettük, hogy pozitív töltésű kondenzált heteroaromás rendszerek kialakítása a megfelelő semleges gyűrűrendszer szintézisét követő elektrofil addícióval, általában alkilezéssel, arilezéssel is történhet. Az így kapott vegyületekből nukleofilek hatására bekövetkező gyűrűfelnyílás szintén vezethet hetarildiének keletkezéséhez. A következő részben egy ilyen átalakítás szerepel.

A hetarildiéneket eredményező gyűrűfelnyílást egy más típusú gyűrűváz esetében is sikeresen alkalmaztuk. Korábbi kísérletsorozatunk a furánnal kondenzált pirido-

triaziniumsó (**28**) területen arra az eredményre vezetett, hogy gyűrűtranszformáció segítségével számos új többszörösen kondenzált gyűrűrendszerhez jutottunk el. E kutatások során a furángyűrűvel kondenzált pirido-triaziniumsó (**28**) átalakításával pirrollal¹⁵ és piridazinnal kondenzált rendszerek¹⁶ (**29** ill. **30, 31**) képződtek.



Ugyan mindhárom gyűrűtranszformációs termék több alkilezhető nitrogénatomot tartalmaz, metilezési reakciójuk szelektíven játszódtott le¹⁷, és a pozitív töltéssel rendelkező **32, 33** és **34** sók keletkeztek.

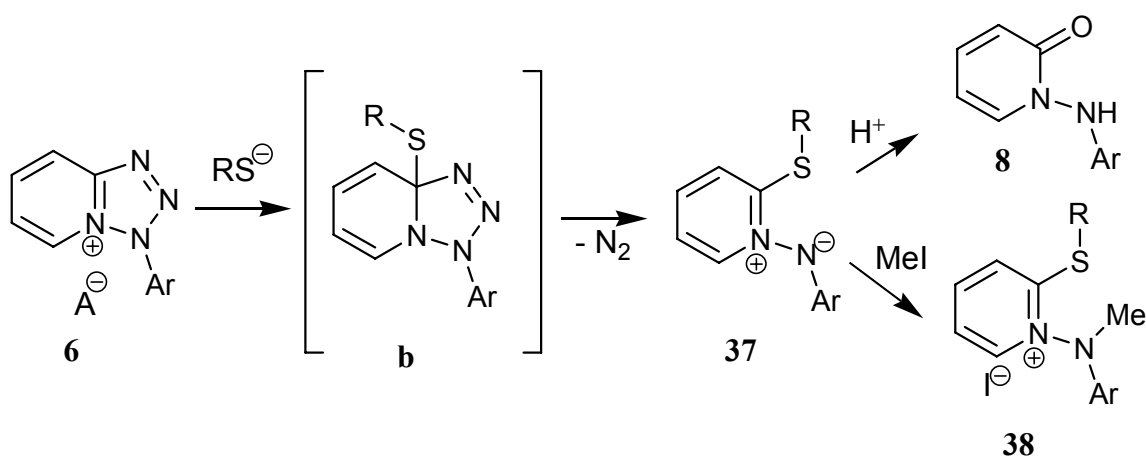


Az új, többszörösen kondenzált aziniumsók közül a **32, 34** származékokat nukleofil reagenssel reagáltatva a fent említett eredményekhez hasonlóan ugyancsak a piridingyűrű felnyílását tapasztaltuk¹⁸ (Függelék 4), így pl. pirrolidinnel a **35** pirrolo-triazin, valamint a **36** piridazino-triazin heterociklust tartalmazó butadién-származékok keletkeztek.

Kéntartalmú ikerionok szintézise gyűrűfelnyílással

Az eddig tárgyalt esetekben olyan gyűrűfelnyílások szerepeltek, melyeknél dién-származékok képződtek. A most következő fejezetben olyan gyűrűfelnyílásokról lesz szó, ahol egy más típusú, de a továbbalakíthatóság szempontjából szintén nagyon reaktív vegyületcsoport – egy ikerionos szerkezettel rendelkező származék – képződött.

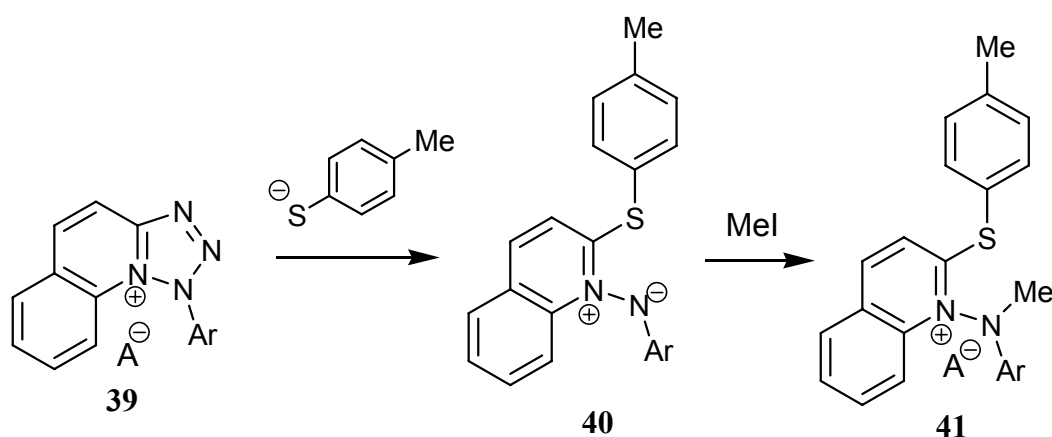
A bevezető irodalmi részben részletesen bemutatásra került a tetrazóliumsók nukleofilekkel lejátszódó átalakítása. Újabb vizsgálatainkban e sók tiofenolátokkal lejátszódó reakcióit tanulmányoztuk¹⁹ (Függelék 5).



	R	Ar	%
a	benzil	4-Cl-C ₆ H ₄	85
b	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	92
c	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	90
d	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	82
e	4-Me-C ₆ H ₄	4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	74
f	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	92

A **6** tetrazóliumsót tiolátok nátriumsójával – amelyet tiofenolból nátrium-hidrid segítségével vízmentes tetrahydrofuranban generáltunk – alacsony hőmérsékleten ($-35\text{ }^\circ\text{C}$) reagáltattuk. A reakcióelegy színe a reagens adagolása közben mélyvörös színűre változott, nitrogéngáz-fejlődést tapasztaltunk, majd élénk vörös színű kristályként jó termeléssel izoláltuk a kéntartalmú ikerionokat (**37a-f**). Tiolátként tiofenolt, p-Cl-tiofenolt, tiokrezolt és benzilmerkaptánt alkalmaztunk.

A reakció úgy értelmezhető, hogy a tiolát anion a **6** tertazóliumsóval egy **b** típusú semleges adduktot képez, amelyből nitrogén-molekula eliminációjával keletkezik a **37** ikerion. Ez a folyamat analóg az irodalmi előzményekben ismertetett (ld. 5. oldal) reakciómechanizmussal, azzal a különbséggel, hogy míg korábban más reagensek esetében a **37** ikerionnak megfelelő vegyületnek csupán átmeneti képződését feltételezték, esetünkben a (**37a-f**) ikerionos szerkezetű vegyületek stabil, kristályos formában izolálhatók. A molekula ikerionos jellegét, a piridinggyűrű nitrogénatomjának pozitív töltését, az NMR spektrumban a szomszédos H-6-os proton nagy eltolódás-értéke ($\delta=8,6$ ppm) is alátámasztotta. Egy további preparatív átalakítással is bizonyítottuk az ikerionos szerkezetet: az ikerion (**37**) enyhe reakciókörülmények közt metil-jodiddal reagált, és a stabil sárga színű *N*-metil só (**38**) eredményezte. Összhangban a korábbi tapasztalatokkal, a **37** ikerion *N*-anilino-piridonná (**8**) történő átalakulását tapasztaltuk prótikus oldószerben pl. metanolban forralva, mely nyilvánvalóan a jelenlevő nyomnyi víz hatására végbemenő hidrolízis következménye.



A kondenzált tetrazóliumsó nitrogén-eliminációjával járó, ikerionná történő felnyílását sikerrel alkalmaztuk a tetrazolopiridiniumsó egyik angulárisan kondenzált származékánál, a tetrazolo-kinoliniumsó (**39**) esetében is, ahol tiokrezolát reagenssel mélykék színű kristályként kaptuk meg az ikeriont (**40**). Metilezéssel – hasonlóan a piridin-származékhoz – a kvaterner só (**41**) izoláltuk.

Ebben a fejezetben gyűrűfelnyílással keletkező hetarildiének és kéntartalmú ikerionok szintézise szerepelt. A hídő-nitrogénatomot tartalmazó pozitív töltésű gyűrűvázak reakciói vezettek az új származékokhoz, amelyek kiindulási vegyületeként szolgáltak a következő részben tárgyalandó cikloaddícióval lejátsszódó átalakításokhoz.

3. Cikloaddíciókkal végzett átalakítások

A cikloaddíciós reakciók alkalmazása a szintetikus szerves kémia egyik legrégebbi, s a mai napig is gyakran alkalmazott módszere új gyűrűrendszerek kiépítésére. Diels és Alder 1928-ban közölte²⁰ az első 4+2 típusú átalakítást, s azóta az ilyen és más jellegű cikloaddíciókról rendkívül sokoldalú és nagyszámú monográfia, összefoglaló közlemény²¹ jelent, illetve jelenik meg napjainkban is. E nagy irodalmi háttér áttekintésére, ismertetésére nem vállalkozom, mindössze a dolgozat tematikájához szorosan kapcsolódó – néhány kiragadott – példát mutatok be. A cikloaddícióban két reaktáns között lejátszódó folyamatban gyűrűzáródás történik, s a reakcióban részt vevő π -elektronok számától, valamint az atomokon való elhelyezkedéstől függően a cikloaddíció különböző típusai valósulhatnak meg. Minthogy az értekezésben foglalt kutatásaim során 4+2 elektron részvételével végbemenő cikloaddíciós átalakításokat hajtottam végre, az alábbiakban erre a területre vonatkozó irodalmi háttér rövid összefoglalására törekszem.

3.1. Új kondenzált heterociklusok előállítása Diels-Alder-reakcióval

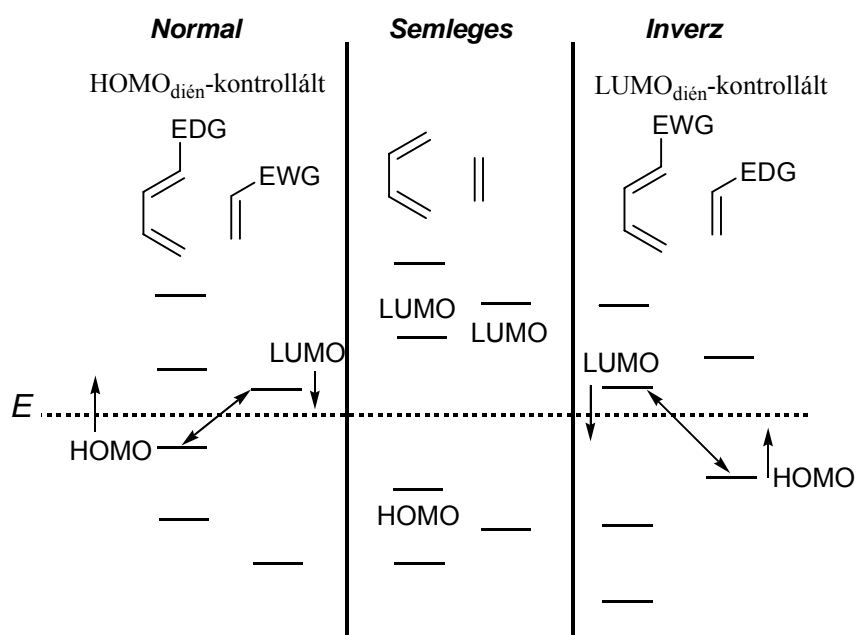
A klasszikus 4+2 cikloaddíció, a felfedezők nevével ellátva az ún. Diels-Alder-reakcióként ismeretes. A reakcióban a dién komponens, amelyben a 4π elektron négy centrumon helyezkedik el, általában szikron folyamatban egy 2π elektronos két centrumú rendszerrel (ún. dienofillel) kapcsolódik össze, melynek eredménye egy hattagú gyűrű kialakulása.

3.1.1. Irodalmi áttekintés

A frontális molekulapálya elmélet (FMO) alapján a folyamatot úgy értelmezzük, hogy a legfelső betöltött molekulapályák – HOMO-pályák – illetve a legalsó üres molekulapályák – LUMO-pályák – átfedése során két új szigma-kötés jön létre. Aszerint, hogy a dién komponens melyik pályájának átfedése jelenti a leglényegesebb hozzájárulást a kötések kialakulásában, a Diels-Alder reakciókat 3 típusba sorolták²²:

- a) normál $\text{HOMO}_{\text{dién}}$ -kontrollált,
- b) semleges, vagy
- c) $\text{LUMO}_{\text{dién}}$ -kontrollált ún. inverz elektronigényű cikloaddíció.

A 2. ábra a Hückel molekulapálya modell segítségével ezt a három esetet szemlélteti.



2. ábra. A Diels-Alder cikloaddíció típusai a HOMO-LUMO-pályák energiaszintjeinek ábrázolásával.

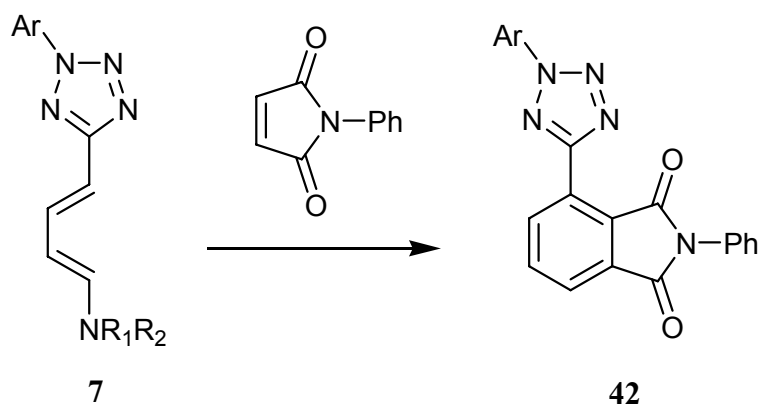
A szubsztituensek lényegesen befolyásolják a dién-dienofil párban a HOMO-LUMO molekulapályák energiaszintjeit, így az a) esetben az elektronküldő-csoport (EDG) a dién komponensen ill. elektronszívó-szubsztituens (EWG) a dienofil partneren hozzájárul ahhoz, hogy az előbbinél a HOMO, az utóbbinál a LUMO szintje közelebb kerüljön egymáshoz, és ezáltal a reaktánsoknak ez a két különböző elektronigényű csoportja elősegíti a reakció lejárását. Ezzel szemben a c) esetben a szubsztituensek hatása fordított: itt az elektronszívó-csoportot tartalmazó dién legalsó betöltetlen molekulapályája (LUMO) és a kettőskötés HOMO pályája közeledik egymáshoz, így ezek között történik az energetikailag legkedvezőbb átfedés.

A reagáló molekulák sajátosságaitól függően a Diels-Alder reakció mechanizmusára – *ab initio* ill. kvantumkémiai számítások alapján – többféle elképzelést javasolnak: egy lépéses szikron folyamat szimmetrikus átmeneti állapottal²³, szikron folyamat dipólusos átmeneti állapottal²⁴, valamint két lépésben lejárású reakció²⁵.

A cikloaddícióban mind a dién, mind a dienofil tartalmazhat heteroatomot is, ekkor hetero Diels-Alder-reakcióról beszélünk. Ebben az esetben a kvantumkémiai számítások kimutatták, hogy az átmeneti állapot kevésbé szimmetrikus, mint a csak szénatomokat

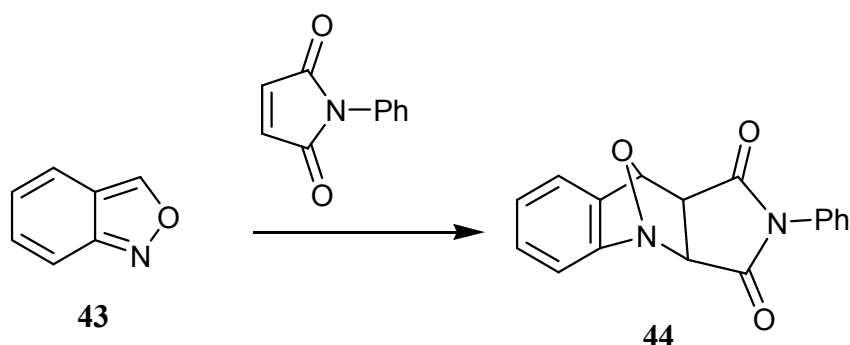
tartalmazó esetben²⁶. Néhány kísérleti megfigyelés alátámasztja a kétlépéses reakciómechanizmust, de az esetek többségében a közölt eredményekben az egylépéses, dipoláris átmeneti állapottal jellemzett reakcióutat javasolják²⁷.

Az előző fejezetben tárgyaltuk, hogy gyűrűfelnyílási reakciókban azóliumsókból hetaril-butadiének keletkeznek. Nukleofilként szekunder amint (morfolin, dimetilamin, piperidin) alkalmazva a butadiénekben (7) a két kettőskötés *transz-transz* geometriájú, amelyben mód nyílik az ún. ciszoid konformáció kialakulására, és így a Diels-Alder cikloaddíció lejátszódására. E diénaminok ún. push-pull rendszerek, hiszen a diénlánc egyik végén elektronküldő aminocsoportot, míg másik végén elektronszívó hetaril-szubsztituenst tartalmaznak. Kutatócsoportunk korábbi vizsgálata során e diénaminok cikloaddíciós reakcióját tanulmányozták és kimutatták²⁸, hogy pl. a *N*-fenilmaleimiddel mint dienofíllal Diels-Alder reakció játszódik le, és termékként dihidro-izoindol-származék (42) keletkezik.



Korábbi fejezetben azt is bemutattuk, hogy a diénláncba nitrogénatomot beépítve 1- és 2-azadiének szintézisére is sor került. Így lehetővé vált, hogy e vegyületek analóg reakciójával a benzolgyűrű helyett piridinggyűrűt építsünk ki.

Néhány 1-azadién reakciókészségét cikloaddíciós folyamatokban egy nemrég megjelent összefoglaló közlemény tartalmazza²⁹. A nitrogénatom beépítése a diénlánc 1-es helyzetébe egy elektronban szegényebb rendszert eredményez, így a normál HOMO_{dién}-kontrollált Diels-Alder-reakcióban csökken e vegyületek reakciókészsége az elektronban szegény dienofilekkel szemben.



Ezt példázza az az irodalmi adat³² is, mely szerint a **43** gyűrűs 1-azadién csak nagyon érélyes reakciókörülmények közt (125 °C, ömlesztés) reagál *N*-fenilmaleinimiddel, és csak kis hozammal (17 %) eredményezi a **44** cikloadduktot. Számos más példa is ismert az 1-azadiének csökkentett reakciókészségére.

Az 1-azadiének kismértékű reakcióképességét annak tulajdonítják, hogy a termodinamikai hajtóerő mintegy 20 Kcal/mól-lal kevesebb, mint a butadién ill. a 2-azadién esetében³⁰. *Ab initio* számításokban³¹, amelyek szubsztituátlan diének és etilén reakciójára vonatkoztak, a reakció aktiválási energiája a következő sorrendet adta: 1-azadién > butadién > 2-azadién. Ezt a reaktivitási sorrendet lényegesen befolyásolják a dién láncon elhelyezkedő különböző szubsztituensek, ezért ettől lényegesen eltérő reakciókészség is tapasztalható.

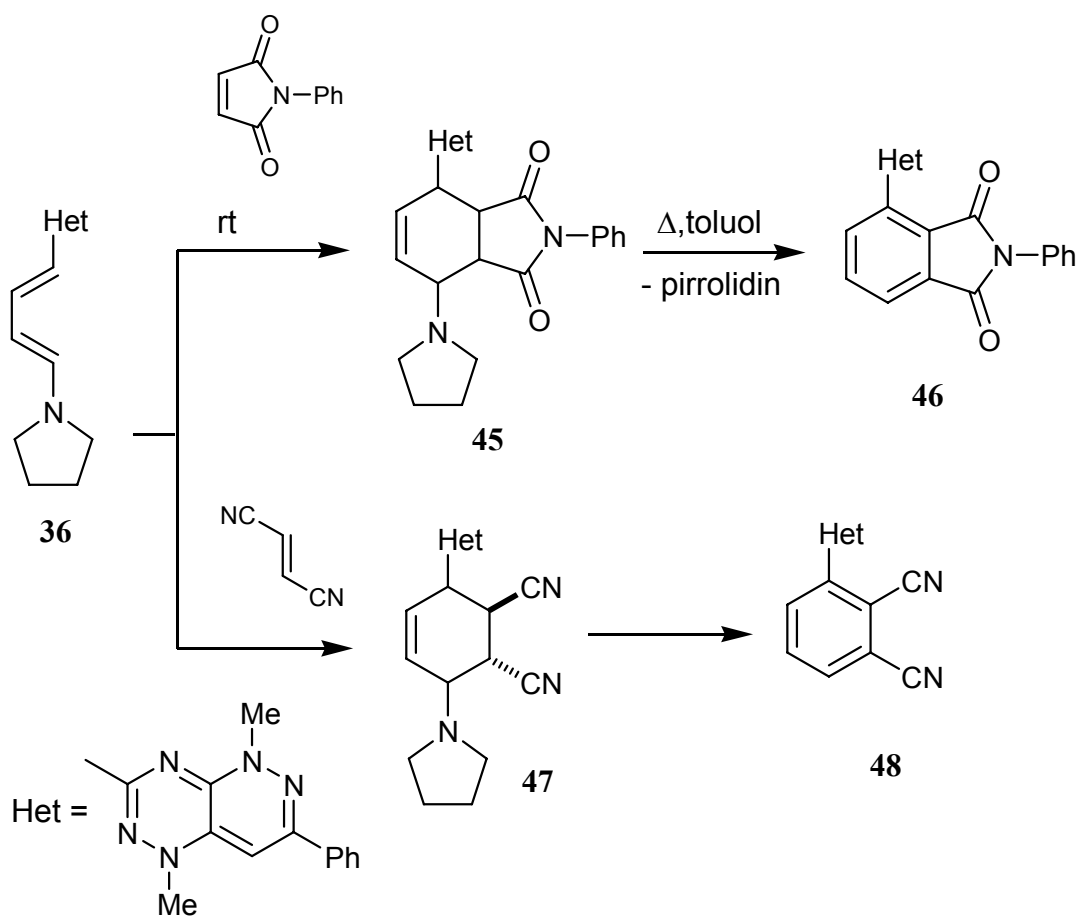
3.1.2. Saját eredmények

Új kondenzált gyűrűvázak előállítására irányuló munkánk során három típusú diénből kiindulva valósítottunk meg Diels-Alder reakciót:

- piridazino-triazin-gyűrű szubsztituenst tartalmazó butadién (**36**)
- a dién láncban a 2-es helyzetben nitrogénatomot tartalmazó 2-azabutadién (**17**)
- a dién láncban a 1-es helyzetben nitrogénatomot tartalmazó 1-azabutadién (**26**).

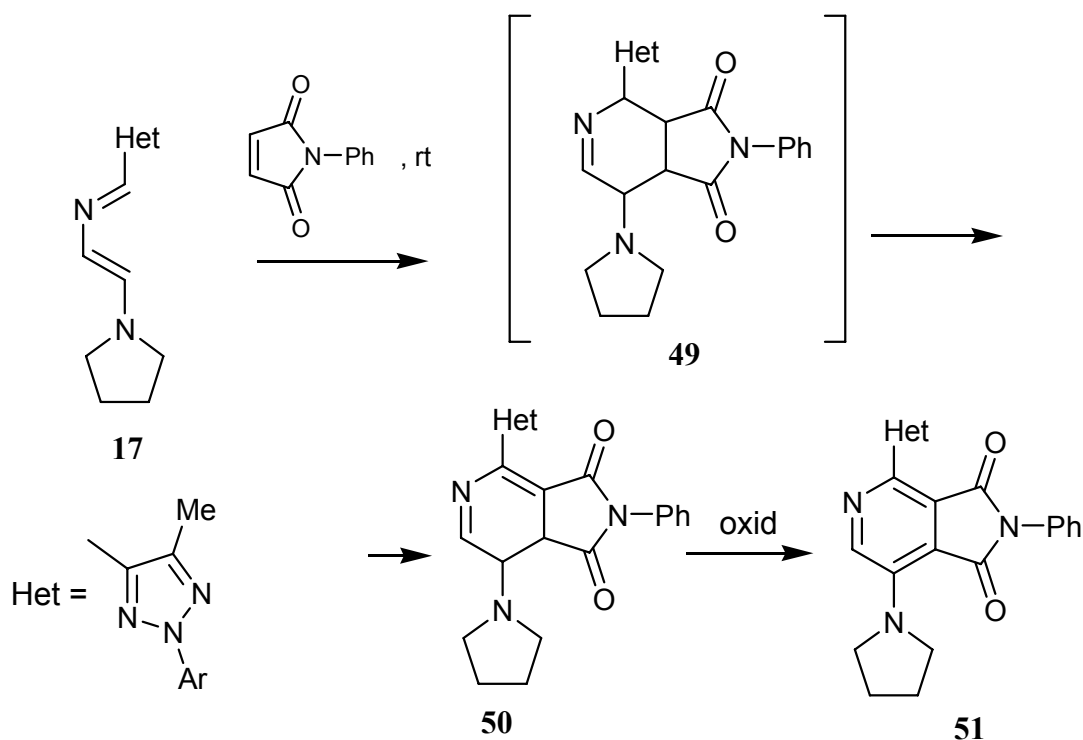
a) Az előző kutatásaink során nyert piridazino-triazin heteroaromás gyűrűt tartalmazó butadién (**36**) a korábbi megfigyelésekhez hasonlóan csak elektronszívó-szubsztituenst tartalmazó dienofilekkel lépett cikloaddíciós reakcióba¹⁸ (Függelék 4). Azt tapasztaltuk, hogy a **36** dién már szobahőmérsékleten reagált *N*-fenilmaleinimiddel vagy fumaronitrillel, és a ciklohexángyűrűt tartalmazó cikloadduktok (**45** és **47**) keletkeztek 76 % ill. 45 % termeléssel. Ezt követően az aromás hetaril-szubsztituált benzol-származékok (**46** és **48**)

képződtek oly módon, hogy a tetrahidro-vegyületből egy pirrolidin molekula eliminációja következett be, és emellett egy oxidációs folyamat is végbement. Ezzel az átalakítással a piridazino-triazin váz triazingyűrűjén fenil- illetve izoindolcsoportot építettünk ki.

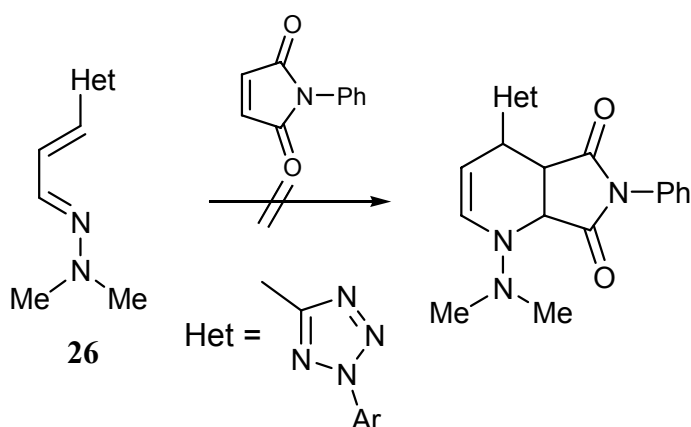


b) A 2.2. fejezetben már ismertettem azokat a vizsgálatokat, melyeknél gyűrűfelnyílási reakcióval a diénláncban nitrogénatomot tartalmazó 2-azadiénhez (**17**) jutottunk el. E vegyület cikloaddíciós reakcióban való részvétele piridin-származék szintézisét teszi lehetővé (Függelék 1).

Valóban azt tapasztaltuk, hogy a **17** azadién és *N*-fenilmaleinimid között Diels-Alder-reakció játszódik le, azonban a reakció egy termékelegyhez vezetett, amely az (**50**) dihidropiridint és az (**51**) aromás piridin-származékot tartalmazta. A termékek szerkezetvizsgálata azt a meglepő eredményt szolgáltatta, hogy – ellentétben a korábbi tapasztalatokkal – a cikloadduktból (**49**) nem következik be a pirrolidin molekula eliminációja, ehelyett a tetrahidropiridin részleges és teljes oxidációja történt. Amennyiben a nyers reakcióelegyen levegőt buborékolattunk át, kizárólag a teljesen oxidált piridin-származék (**51**) keletkezett.



c) A **26** 1-azadién, melynek szintézisét a 2.2.fejezet tárgyalja, Diels-Alder típusú cikloaddícióban nem vett részt – egyezésben azzal az irodalmi részben ismertetett tapasztalattal, hogy az 1-azadiének reaktivitása kisebb a butadién ill. 2-azadiénekhez viszonyítva. *N*-fenilmaleimiddel még erélyes reakciókörülmények közt sem tapasztaltuk a cikloaddukt keletkezését.



Amikor a tervezett cikloaddíciót fumaronitrillel kíséreltük megvalósítani, váratlan eredményt észleltünk: bár cikloaddíció így se ment végbe, azonban jó termeléssel egy pirazolo-dién-származék képződését észleltük, melyet a gyűrűtranszformációval végzett átalakítással foglalkozó 4.2.2.fejezetben tárgyalok részletesen.

3.2. Új gyűrűvázak szintézise 1,3-dipoláris cikloaddícióval

A 4+2 típusú cikloaddíció egy másik esete, amikor a cikloaddícióban részt vevő 4π elektront tartalmazó komponensen a konjugáció három centrumon valósul meg, s így szükségszerűen egy dipoláris szerkezeti rész alakul ki. Ezek az 1,3-dipólok a középső helyzetben heteroatomot (nitrogén, oxigén, kén) tartalmaznak, míg a másik két helyen szénatom, illetve nitrogén vagy oxigénatom helyezkedhet el. Az elektronszerkezetük és a heteroatomok száma szerint számos variáció lehetséges, amely lehetővé teszi, hogy szintetikus kémiai alkalmazásuk során igen változatos struktúrákat építsünk ki. Az 1,3-dipoláris cikloaddíció során öttagú gyűrű alakul ki.

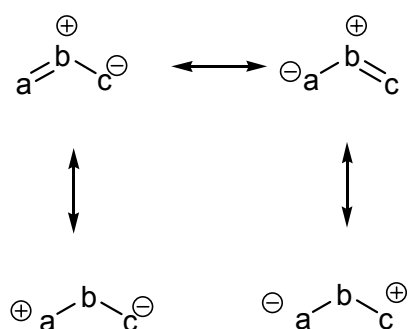
Az 1,3-dipólusos rendszer tehát ikerionos szerkezeti sajátossággal rendelkezik, azaz a molekula csak izolált pozitív és negatív töltéssel ábrázolható. Számos stabil, kristályosan is izolálható ikerion létezik, sok esetben ugyanakkor csak *in situ* generálható.

3.2.1. Irodalmi áttekintés

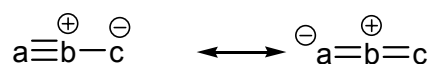
Az 1,3-dipólok szerves kémiában való alkalmazását elsőként Huisgen 1960-as években végzett szisztematikus vizsgálatai alapozták meg³³. E munkássággal gyakorlatilag egy időben jelent meg Woodward és Hoffmann pályaszimmetria megmaradásának elvére vonatkozó közleménye^{34,35}, amely az egy lépésben lejátszódó („concerted”) cikloaddíciós reakciók mechanizmusának értelmezése szempontjából alapvető jelentőségű. Houk és munkatársai – ebből az elvből kiindulva – lényegesen hozzájárultak ahhoz, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióban előre megjósolható a reakciópartnerek reaktivitása és a folyamat regioszelektivitása³⁶⁻³⁸.

Az 1,3-dipólok alapvetően két csoportba sorolhatók: a) allil anion típus b) propargil/allenil anion típus. E két típus rezonáns határszerkezeteit mutatja a 3. ábra. Az allil anion típusban a centrális atom (b) nitrogén, oxigén ill. kénatom lehet. A propargil/allenil anion típus lineáris elrendezésű, s a középső atom csak nitrogén lehet. A lehetséges szerkezeti variációkra Huisgen az 1. táblázatban feltüntetett besorolást javasolta³⁹.

a) Allil anion típus



b) Propargil/allenil anion típus

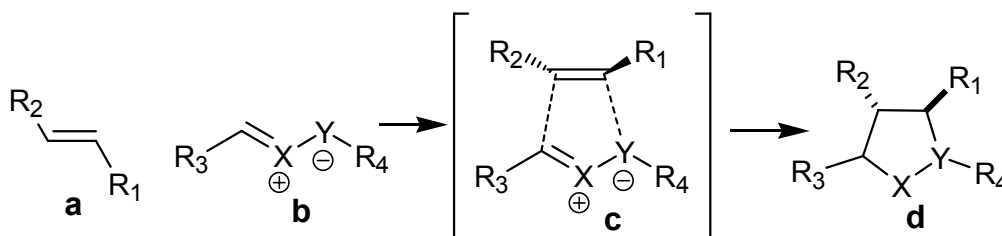


3. ábra. Az 1,3-dipólok szerkezetük szerinti besorolása, és rezonáns határszerkezetei

1. Táblázat. A szén- nitrogén- és oxigénatomokat tartalmazó 1,3-dipólok csoportosítása: szerkezet és név

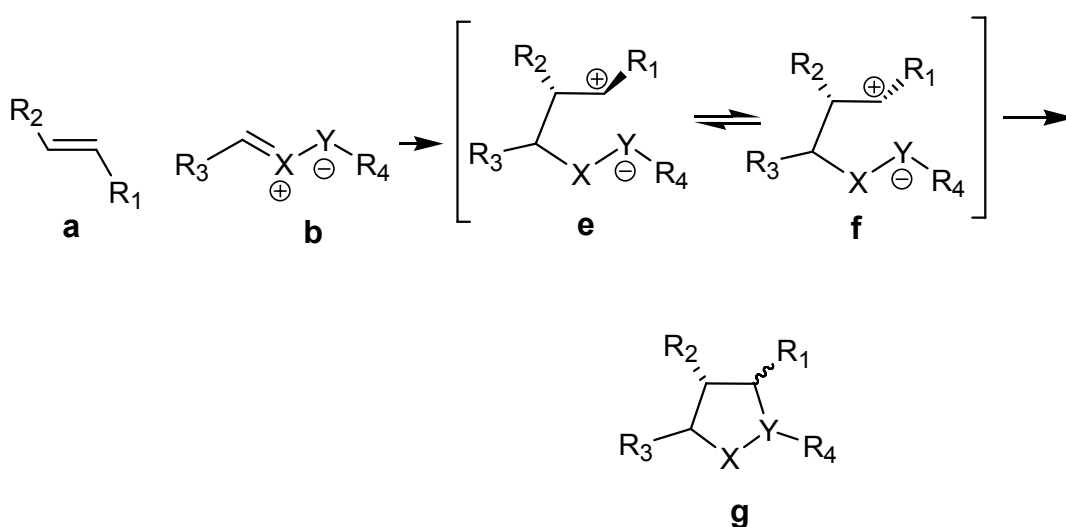
Allil anion típus			
Nitrogénatom középen		Oxigénatom középen	
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitron	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{C}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Karbonil-ilid
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Azometin-imin	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Karbonil-imin
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{C}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Azometin-ilid	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Karbonil oxid
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{N}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Azimin	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{O}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosimin
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Azoxi-vegyület	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitrosoxid
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitro-vegyület	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Ózon
Propargil/Allenil anion típus			
Nitrilium ikerionok		Diazónium ikerionok	
$\begin{array}{c} \text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \end{array}$	Nitriloxid	$\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{C}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Diazoalkán
$\begin{array}{c} \text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitril-imin	$\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{N}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Azid
$\begin{array}{c} \text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{C}^{\ominus} \\ \diagdown \end{array}$	Nitril-ilid	$\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \end{array}$	Dinitrogénoxid

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciónál a legtöbb esetben egylépéses szinkron folyamatot tételeznek fel, ezt szemlélteti a 4. ábra: egy szubsztituált *transz*-etilén-származék (**a**) egy **b** típusú 1,3-dipóllal gyűrűs átmeneti állapotot (**c**) keresztül a cikloadduktot (**d**) eredményezi, amelyben az R_1 és R_2 csoportok megtartják a relatív térhelyzetüket, jelen esetben a *transz* elhelyezkedést.



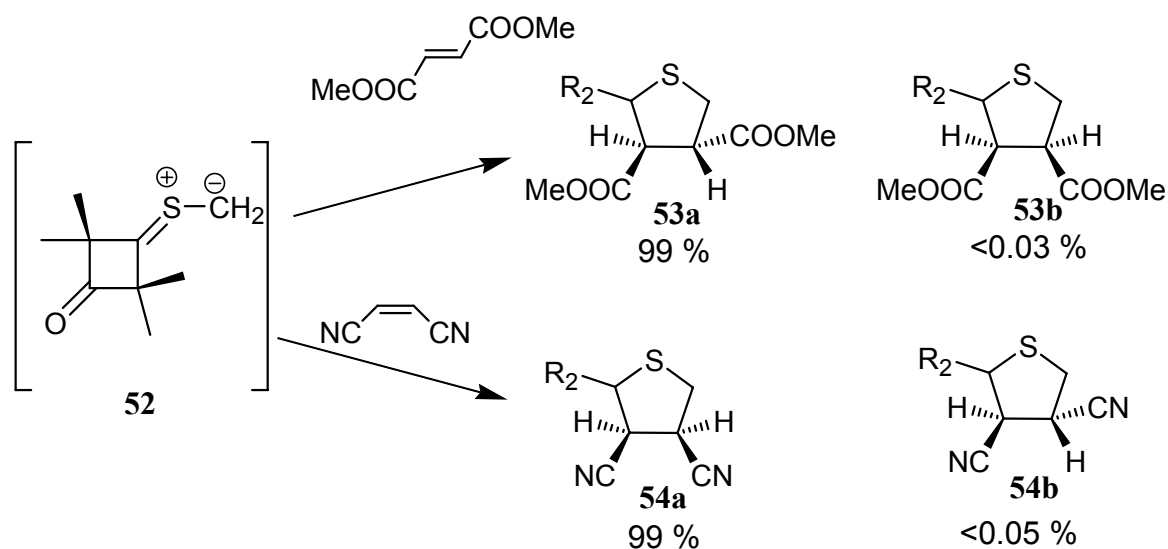
4. ábra. 1,3-dipoláris cikloaddíció egylépéses reakciómechanizmusa

A cikloaddíció kétlépéses nem szinkron folyamatban történő végbemenetele is lehetséges, erre a termék vagy termékek szerkezetvizsgálata hívhatja fel a figyelmet. Ezt az esetet az 5. ábra szemlélteti: a reakció során egy ikerionos szerkezetű addukt (**e**) keletkezik, amelyben lehetőség van a C- R_1 kötés izomerizációjára – **f** intermedier kialakulására – majd ez vezethet a *cis* izomer termék (**g**) kialakulásához⁴⁰. Ez azzal jár, hogy két termék elegye keletkezhet, az egyik termékben a szubsztituensek megtartják a reagens eredeti relatív térhelyzetét (*transz*) míg a másikban az izomerizáció következtében a szubsztituensek *cisz* helyzetben lesznek.



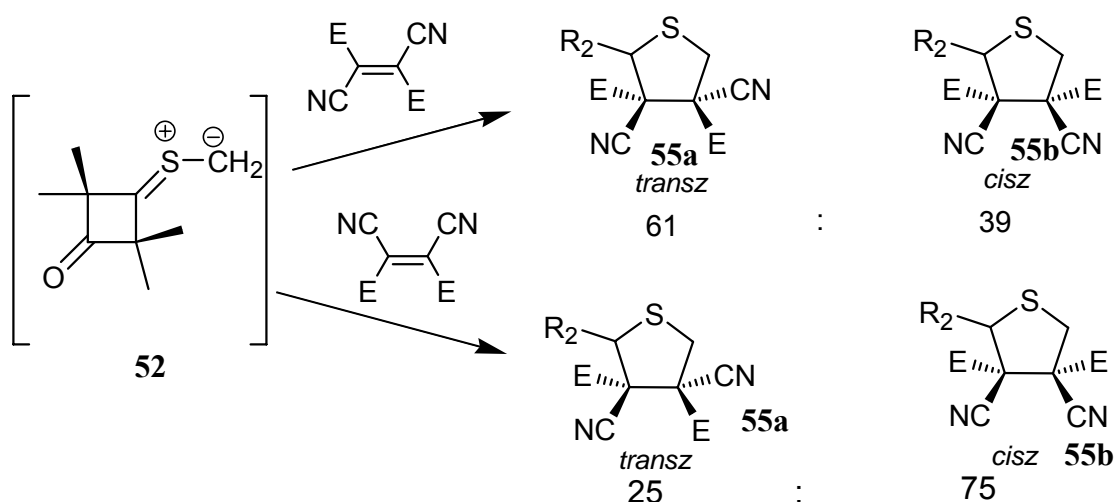
5. ábra. Az 1,3-dipoláris cikloaddíció kétlépéses reakciómechanizmusa

E két lehetséges mechanizmus megvalósulását jól példázza a Huisgen és munkatársai által közölt egyik kutatássorozat, mely során tiokarbonil-ilidek mint 1,3-dipólok cikloaddícióját vizsgálták dimetil-fumaráttal és maleonitrillel^{41,42}. Azt tapasztalták, az *in situ* generált tiokarbonil ilid (**52**) és a dimetil-fumarát reakciójában a *transz* konfigurációjú cikloaddukt (**53a**) keletkezett főtermékként (99 %-ban) míg a *cisz* termék (**53b**) az analitikai kimutathatóság határa alatt volt (<0.03 %). Hasonló reakciót tapasztaltak a maleonitrillel lejátszódó esetben is: a főtermék *cisz* addukt (**54a**) mellett csak nyomokban észlelték a *transz* izomer (**54b**) jelenlétét. Az eredmény arra utal, hogy a cikloaddíció mindkét esetben egy lépésben zajlott le, hiszen a dipolarofilek geometriai elrendeződése a termékekben megmaradt.



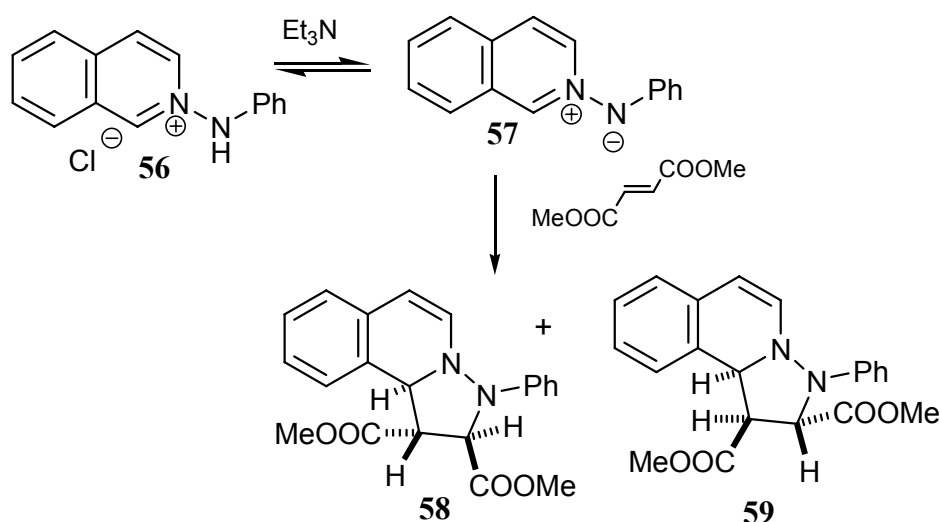
Lényeges változást tapasztaltak abban az esetben, amikor ugyanezt a tiokarbonil ilidet (**52**) dimetil-dicianofumaráttal, illetve dicianomaleáttal reagáltatták. Mindkét esetben termékelegy keletkezett, és jelentős mennyiségben az **55b** és az **55a** izomer is kimutatható volt. A *transz-cisz* termékarány (**55a:55b**) 61:39-nek adódott a fumarát esetében és 25: 75-nek a maleát reagens alkalmazásakor.

A reakciók értelmezésénél feltételezték, hogy a reagensek izomerizációja nem következik be az adott reakciókörülmények közt, így ebben az esetben a két lépésben lejátszódó reakcióút adhat magyarázatot az izomerelegyek képződésének. Első lépésben egy nyíltláncú ikerionos szerkezetű intermedier (v.ö. 5. ábra **e** típusú intermedier) keletkezik, amelyben mód van a C-C kötés körüli rotációra.



Nitrogénatomot tartalmazó 1,3-dipolok közül a dolgozat témájához szorosan kapcsolódó irodalmi példák az azometin-iminekkel kapcsolatos cikloaddíció vizsgálatok, mely vegyülettípus $C=N^+-N^-$ szerkezeti részt tartalmaz. Munkánk során két típussal végeztünk kutatásokat: egyrészt olyan rendszerekkel, amelyekben a $C=N^+$ kötés gyűrűben helyezkedik el, másrészt olyan származékokkal, melyekben az N^+-N^- rész képezi a gyűrű részét.

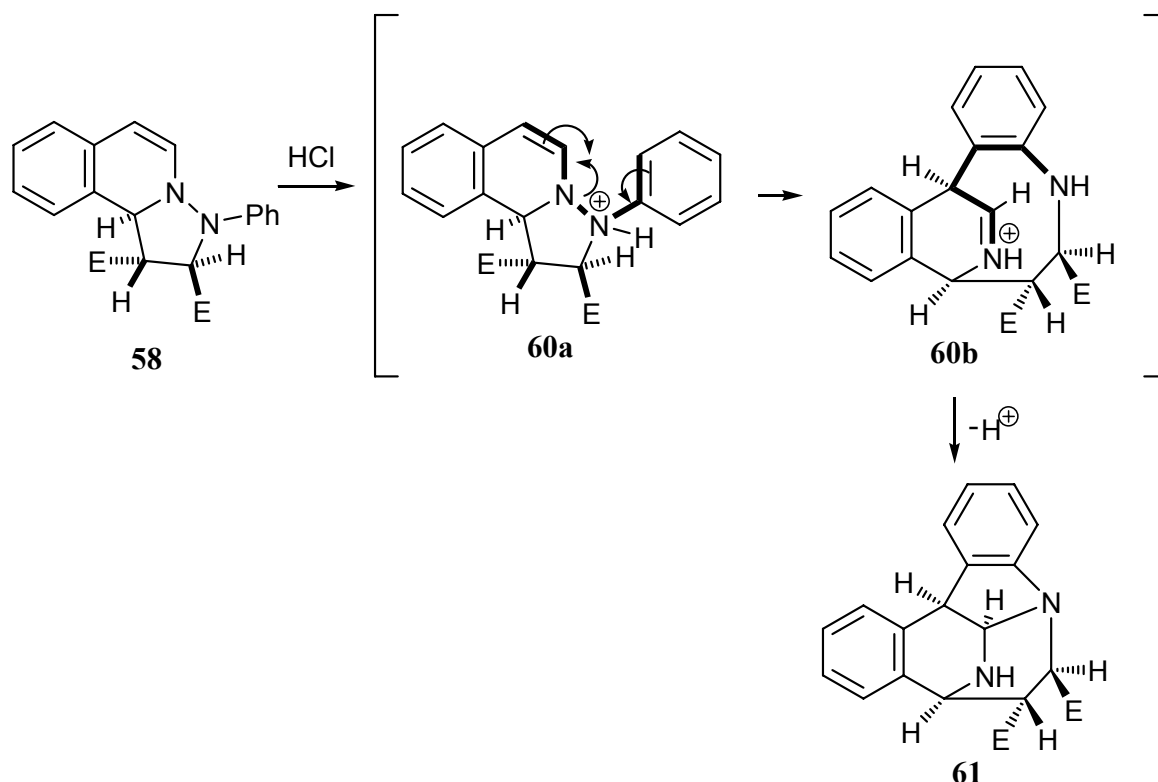
Az első típushoz tartozó izokinolinium-*N*-fenilimid (**57**) 1,3-dipoláris cikloaddícióját Huisgen és munkatársai részletesen tanulmányozták^{43,44}.



Az *N*-anilinoizokinolinium-kloridból (**56**) trietilamin hozzáadásakor az eredetileg színtelen oldat mély vörös színűre változott, és az **57** *N*-fenilimid dipól képződött. E vegyület tiszta állapotban nem bizonyult izolálhatónak, de *in situ* előállítva a reakcióelegyben elegendően

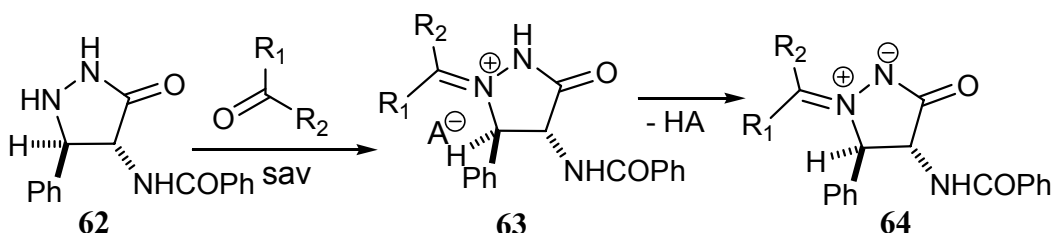
stabil volt ahhoz, hogy dipolarofilekkel reagáljon. A vörös szín eltűnését tapasztalták dimetil-fumarát hozzáadásakor, s a két, diasztereomer viszonyban levő *transz*-diészter (**58** és **59**) cikloaddukt keletkezett 85:15 arányban. Feltételezhető volt, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddíció ebben az esetben szinkron egy lépéses folyamatban játszódott le, mert a cikloadduktban az észtercsoportok megőrizték *transz* térállásukat.

E háromgyűrűs vegyület esetében egy váratlan átalakulást is megfigyeltek: metanolban sósav hatására az **58** cikloadduktból egy áthidalt gyűrűs aminál (**61**) keletkezett^{45,46}. Ezt az átalakulást [3+3]-szigmatróp átrendeződéssel értelmezték, amely a Fischer-féle indol szintézis szerint, Robinson⁴⁷ által javasolt reakciómechanizmus analógiájára játszódott le. A képletekben a kivastagított vonallal jelöltem a reakcióban résztvevő kötések, elektronpárokat, amelyekkel jól szemléltethető a protonált cikloaddukt (**60a**) [3+3]-szigmatróp átrendeződése, azaz a **60b** intermedier keletkezése. A végtermék (**61**) az aminocsoport és az iminium-rész intramolekuláris addíciójával, majd deprotonálódással képződött⁴⁸.

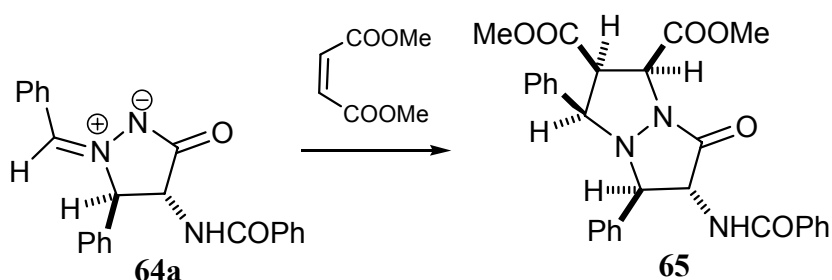


Ismeretesek olyan azometin-iminek is, ahol az $N^+ - N^-$ kötés gyűrű részét képezi. Ilyen vegyületek nyerhetők gyűrűs hidrazin-származékok aldehidekkel lejátszódó kondenzációs reakcióiban. Az irodalomban számos példa ismeretes, ezek közül csak az általunk vizsgált vegyületcsaláddal rokon átalakításokat ismertetem.

Szlovén kutatócsoport - Stanovnik és munkatársai – pirazon-származékok (**62**) átalakítását vizsgálták^{49,50,51}. Azt találták, hogy savkatalizált folyamatban aldehidekkel ($R_1=H$), illetve ketonokkal kondenzációs reakció játszódik le az NH-NH rész egyik atomján, s azometiniminiumsó (**63**) keletkezik, amelyből a legtöbb esetben deprotonálással stabil kristályos ikerionok – azometin-iminek (**64**) – izolálhatók.



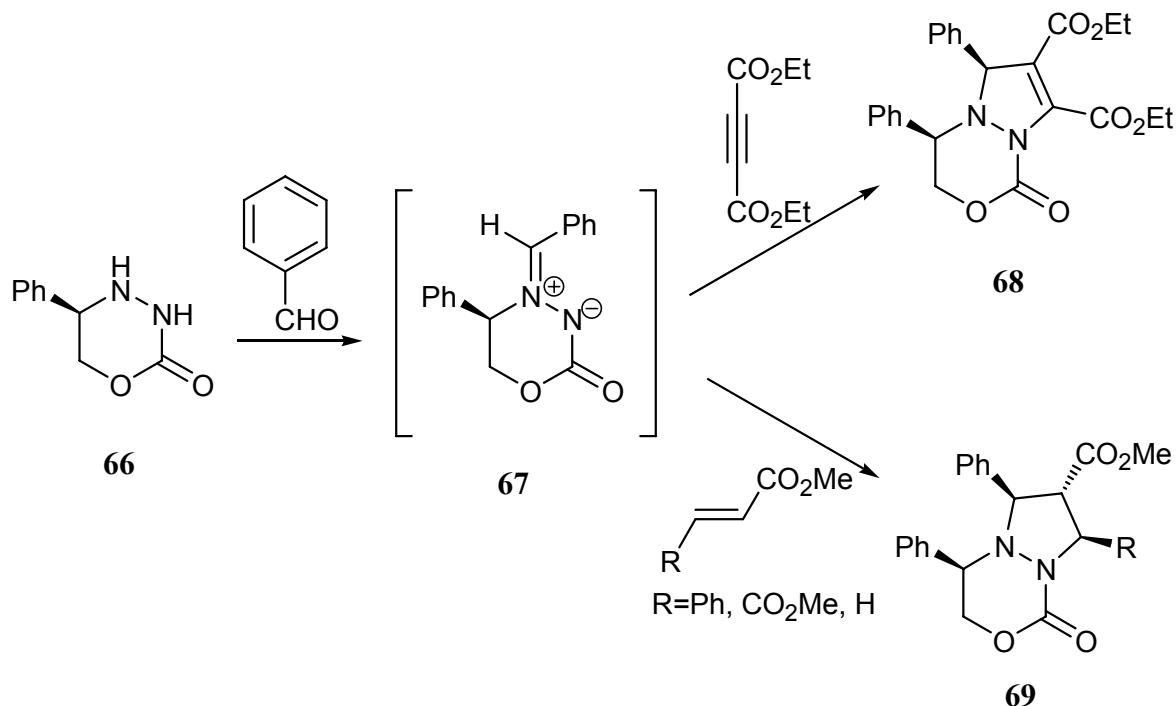
Bár ebben a folyamatban elvileg mindkét nitrogénatom részt vehetne a kondenzációban, az említett szerzők arról számoltak be, hogy a reakció szelektív, azaz csak az egyik nitrogénatom reagált, és csak egy regioizomer keletkezett. A benzaldehyddel kapott azometin-imin (**64a**) szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy a $C=N$ kettőskötés körüli geometriai izomerek közül a hidrogénatomok térállásának megfelelően *Z*-izomer képződését figyelték meg.



Készségesen vettek részt 1,3-dipoláris cikloaddícióban különböző dipolarofilekkel (pl maleinsav-dimetilészterrel) ezek az ikerionok: a **64a** esetében sztereoszelektív reakciót tapasztaltak, a cikloadduktokban (**65**) a hidrogénatomok a két öttagú gyűrűben egy oldalon helyezkedtek el.

A cikloaddíció szelektivitása elvi lehetőséget nyújt arra, hogy aszimmetrikus 1,3-dipoláris reakció is megvalósuljon⁵², amennyiben királis kiindulási vegyületből indulunk ki. Francia

szerzők, Roussi és munkatársai, királis azometin-imin cikloaddícióját vizsgálták^{53,54}; a hattagú gyűrűs hidrazin-vegyületből (**66**) benzaldehiddel *in situ* keletkezett a **67** azometin-imin, amelyet dipolarofilekkel reagáltattak. Így acetiléndikarbonsav-dietilészterrel a **68** cikloaddukt jött létre, melyben a fenilcsoportok azonos térfélen helyezkedtek el.



Sztereo és regioszelektív cikloaddíció játszódtott le α,β -telítetlen dipolarofilekkel (dimetil-fumaráttal, metil-akriláttal) és a **69** típusú vegyületek keletkeztek. Mindkét esetben a dipolarofil a sztéríkusán kevésbé gátolt oldalról közelíti meg az 1,3-dipólt, amelynek eredményeként a cikloadduktok figyelemreméltó – 97 %-os – szelektivitással képződtek.

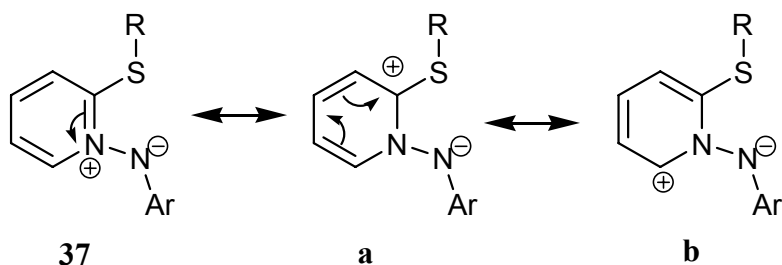
3.2.2. Saját eredmények

A polikondenzált heteroaromás rendszerek előállítására irányuló kutatásaink során több esetben az 1,3-dipoláris cikloaddíciós lehetőség nyitott utat az új gyűrűvázak kialakítására. Az alábbiakban három olyan vizsgálatsorozat ismertetésére kerül sor, mely során ez a reakcióút tette lehetővé a kívánt szintetikus megoldást. Az első ilyen kísérletsorozat a 2.2 fejezetben leírt gyűrűfelnnyílással nyert kéntartalmú ikerionok 1,3-dipoláris cikloaddíciója, a másik kutatási vonal egy ugyancsak ikerionos jellegű: triazinvázú azometin-imin továbbalakítása, a harmadik, szintén 1,3-dipoláris ciklizációt felhasználó átalakítás-sorozat egy, a 2. fejezetben említett triciklusos ikerion származékkal történt.

3.2.2.1. Kéntartalmú ikerionok cikloaddíciója

A 2.2 fejezetben leírtuk, hogy tetrazolopiridiniumsók ariltiolátokkal végzett gyűrűfelnyílásával stabil kristályosan izolálható piridinium-*N*-arilimidek izolálhatók. Ezek az azometin-imin szerkezeti részt tartalmazó származékok (**37**) ikerionos jellegüknél fogva kínálnak dipoláris cikloaddíció végrehajtására.

Az ariltiopiridinium-*N*-arilimidekben (**37**) a pozitív töltés a piridingyűrűben oly módon delokalizálódhat, hogy a parciális pozitív töltés a piridin nitrogénatomja melletti valamelyik szomszédos pozícióban jelenik meg. Ezeket a határszerkezeteket (**a** és **b**) ábrázoltuk az elektronpárok elmozdulását nyíllal bejelölve a következő, 6. ábrán.



6. ábra. Az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek (**37**) néhány rezonáns határszerkezete.

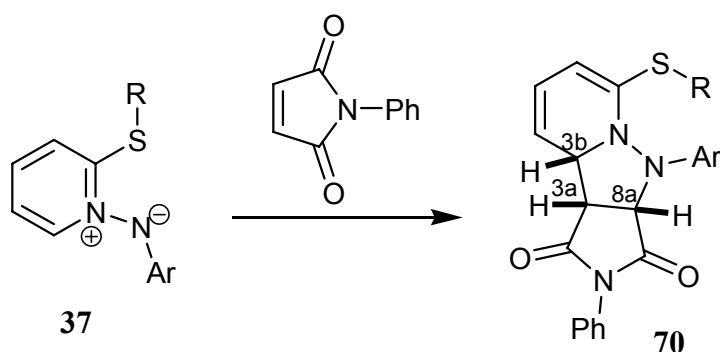
Mint ahogy a piridingyűrű 2-es helyzetében levő szubsztituens miatt az 1,3-dipól nem szimmetrikus, a két támadáspontnak megfelelően elvileg kétféleképpen vehet részt cikloaddíciós reakciókban. A **37** ikerionokkal számos érdekes – sok esetben váratlan – átalakítást sikerült megvalósítani.

A következőkben az *N*-fenilmaleimiddel, valamint kumulált kettőskötést tartalmazó izocianátokkal és izotiocianátokkal mint dipolarofillekkel végbemenő cikloaddíciókat ismertetem. Néhány egyéb reagenssel (pl. acetiléndikarbonsav-dimetilészter, fumaronitril) szintén értékes eredményekhez jutottunk, azonban az ott észlelt alapvetően eltérő reakciómechanizmus miatt ezek a kutatások a 4.2.3. fejezetben szerepelnek.

Cikloaddíció *N*-fenilmaleinimiddel:

A cikloaddíciós vizsgálatokat hat különböző szubsztituenst tartalmazó, kristályosan izolált ikerionnal (**37a-f**) végeztük el^{19,55} (Függelék 5, Függelék 6). A reakció minden esetben gyorsan lezajszódott, amit már szobahőmérsékleten az oldatban a kiindulási ikerion

intenzív vörös színének eltűnése jelzett. A reakcióelegy feldolgozása után színtelen kristályos cikloadduktot (**70a-f**) izoláltunk jó termeléssel (76-91%).



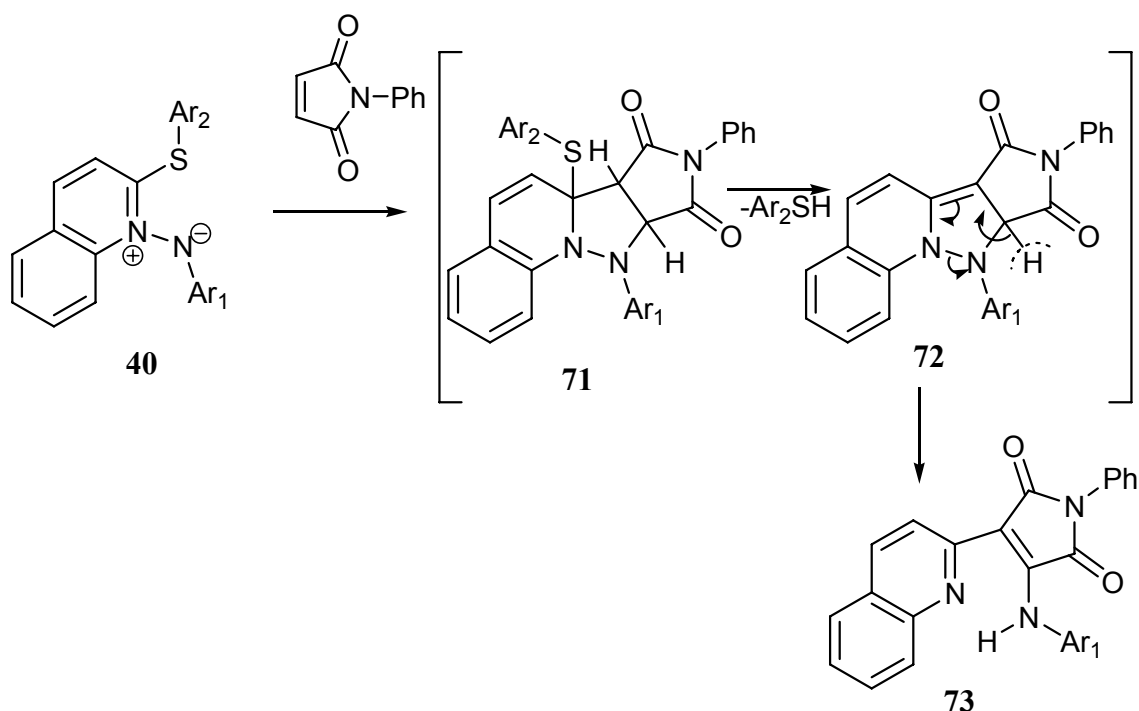
	R	Ar	%
a	benzil	4-Cl-C ₆ H ₄	83
b	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	80
c	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	85
d	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	76
e	4-Me-C ₆ H ₄	4- <i>i</i> -Pr-C ₆ H ₄	91
f	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	80

A cikloadduktok (**70**) szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy a 3a, 3b és 8a szénatomokhoz kapcsolódó hidrogénatomok a molekula azonos térfelén találhatók. Ezt az NMR mérések (DNOE és csatolási állandó értékek) egyértelműen mutatták: a 3a proton besugárzásakor közel egyforma NOE effektus fellépése tapasztalható a 3b és 8a protonokkal. A cikloaddíció sztereoszelektíven játszódott le, a vegyületeket racém formában izoláltuk, ezért a képletekben a hidrogénatomok térbeli helyzetére az egyenes vastag, illetve szaggatott vonaljelölést használtam.

Érdekes probléma vetődött fel a kinolingyűrűt tartalmazó ikerion (**40**) cikloaddíciójának vizsgálatakor: ebben az esetben ugyanis az α -helyzetű, nitrogénatom melletti szénatom, mely a **37** vegyületnél a cikloaddícióban vett részt, most egy kondenzálódó benzolgyűrű része, így ezúttal nem várhatjuk részvételét az átalakulásban. Ezért a cikloaddíció elvileg is

csak az ariltiocsoportot tartalmazó szénatom és az *N*-aril nitrogénatom között valósulhat meg.

Valóban azt tapasztaltuk, hogy **40** reakciója *N*-fenilmaleimiddel az előbbi esettől lényegesen eltérően zajlott le. Feltűnő volt, hogy a végtermék (**73**) nem tartalmazza a tioarilcsoportot. A reakció úgy értelmezhető, hogy első lépésben a cikloaddíció az ariltiocsoportot tartalmazó szénatom és az *N*-aril nitrogénatom között játszódik le s a **71** intermedier keletkezik. Ebből tiofenol eliminációjára nyílik lehetőség, mely könnyen lejátszódhatott, és a **72** tetraciklus mint következő intermedier keletkezett.

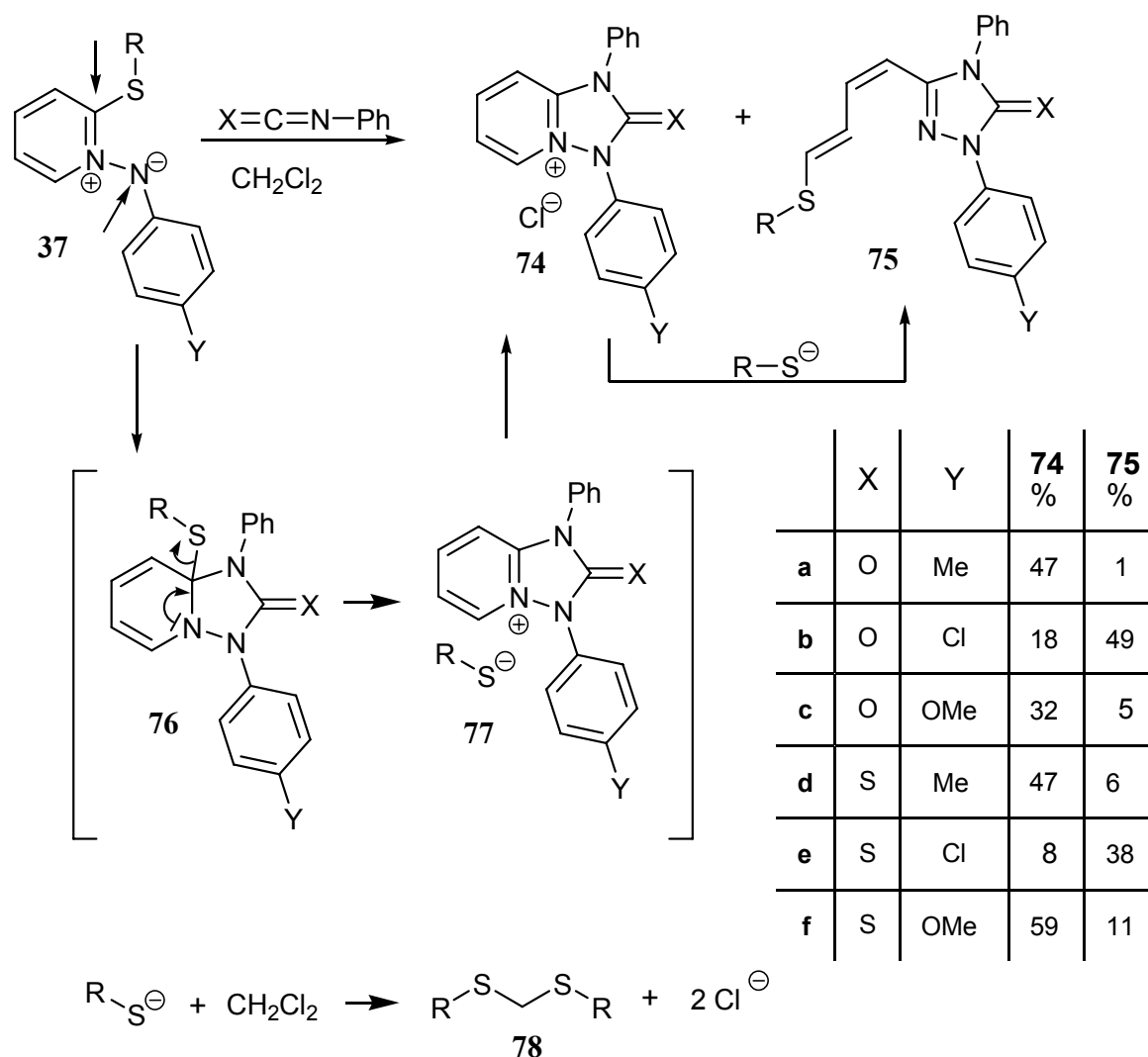


A **72** köztitermékéből végül formailag gyűrű-lánc tautomériával járó felnyílással keletkezett a **73** végtermék¹⁹ (Függelék 5). A gyűrűfelnyílás folyamatát a képletben nyilakkal jelöltem: a molekula deprotonálódását követően 3 elektrópár részvételével, N-N kötés hasadással a pirazolgyűrű felnyílik, majd proton felvételével egy szubsztituált kinolin-származék képződik.

Reakció arilizocianátokkal és arilizotiocianátokkal:

Legújabb kutatásaink során az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek cikloaddícióját kumulált kettőskötést tartalmazó dienofilekkel – arilizocianátokkal és arilizotiocianátokkal – is tanulmányoztuk⁵⁶. A kísérletek elvégzéséhez három modellvegyületet választottunk ki: a

37 ikerion a kénatomon tolilcsoportot, míg az *N*-aril részben a benzolgyűrű *para*-helyzetben metil-, klór-, illetve metoxi-szubsztituenst tartalmazott. Reagensként több különbözően szubsztituált izocianát és izotiocianát-vegyületet alkalmaztunk, ezek közül most csak a fenilizocianátot ($X=O$) és a fenilizotiocianátot ($X=S$) kiválasztva ismertetem az észlelt folyamatokat.



Mindkét reagens esetében azzal kellett számolnunk, hogy a kumulált kötésű rendszer $N=C$ kötése dipolarofilként fog reagálni. Valóban 1,3-dipoláris cikloaddíciót tapasztaltunk, azonban szemben az *N*-fenilmaleinimiddel észlelt átalakulásokkal, ezekkel a reagensekkel eltérő regioszelektivitást tapasztaltunk: a **37** ikerion oly módon reagált, hogy a parciálisan negatív töltésű *exo*-nitrogénatom mellett az ariltio-szubsztituenst viselő, pozitívan polározott szénatom vett részt a cikloaddícióban.

A reakció végbemenetelét ebben az esetben is az ikerion vörös színének eltűnése jelezte. A reakcióelegyből színtelen kristályos anyag kiválását észleltük, melynek szerkezetvizsgálata

azt a meglepő eredményt mutatta, hogy egy triazolo-piridiniumsó (**74**) képződött. A vegyület NMR szerkezetvizsgálata egyértelműen mutatta, hogy a molekula nem tartalmazza az ariltiocsoportot, és nagy δ értéknél jelentkező ($\delta=8,7$ ppm) dublett jelenik meg a spektrumban, amely a pozitív töltésű hídfő-nitrogénatom melletti szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom jele.

A **74** váratlan termékben a pozitív töltésű só anionja klorid ion volt. Képződésére az alábbi mechanizmust kell feltételeznünk:

- a reakció az ikerion tioarilcsoportot tartalmazó szénatomja, valamint az *N*-aril nitrogénatomja között – az ikerion képletén nyíllal jelöltem ezt a két pozíciót – játszódik le az izocianát, illetve izotiocianát C=N kettőskötésének részvételével, és intermedierként a **76** cikloaddukt képződik,
- a cikloadduktban (**76**) a nyíllal jelölt elektronelmozdulás következtében tiolát anion távozik el és a **77** pozitív töltésű triazolopiridiniumsó keletkezik,
- a tiolát-anion pedig az oldószerként használt diklórmétánnal lép reakcióba, és az egyik vagy mindkét klóratomot helyettesíti, klorid ionokat szolgáltatva. Ez utóbbi elképzelésünket sikerült kísérletileg is alátámasztani: az így keletkezett metilénditio-származékot (**78**) a reakcióelegyből tömegspektroszkópiával kimutattuk.

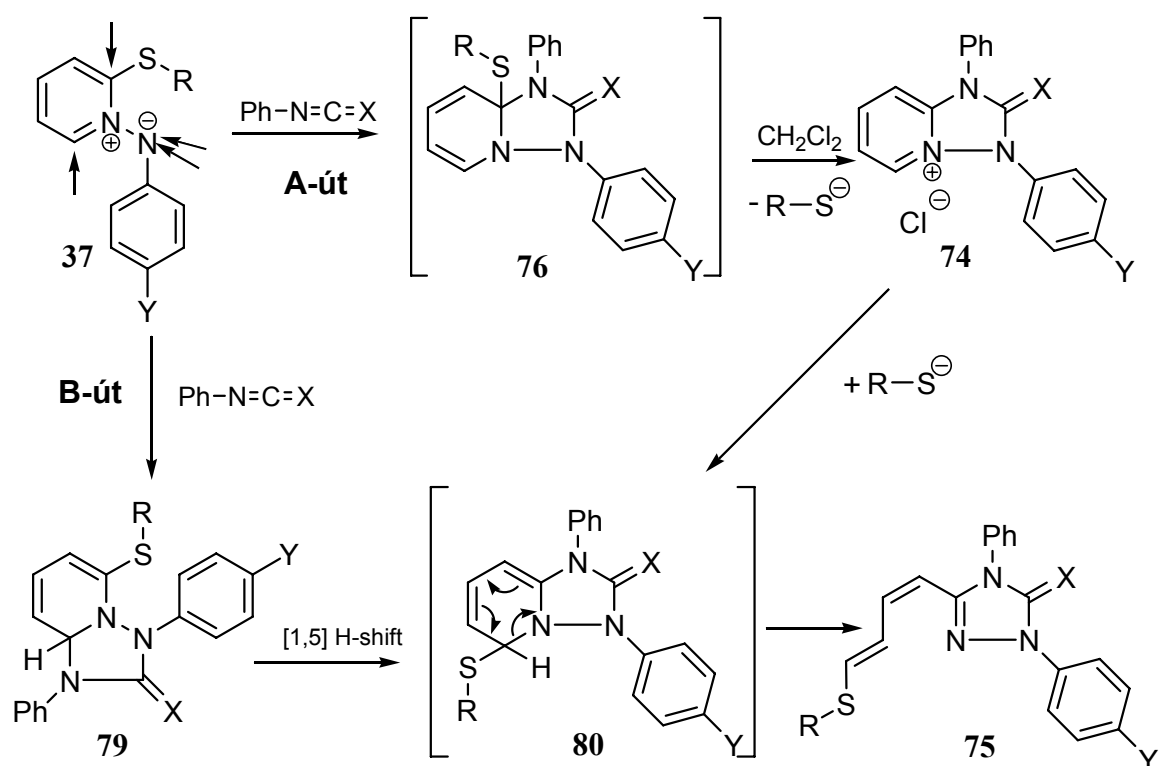
A reakcióelegyből a só izolálását követően egy másik terméket is izoláltunk, általában oszlopkromatográfiával, amely tartalmazta az ariltiocsoportot és szerkezetvizsgálata alapján egy szubsztituált dién-származéknak (**75**) bizonyult.

E dién-származék keletkezése úgy képzelhető el, hogy a **74** triazolopiridiniumsót a tiolát-anion mint nukleofil a pozitív töltésű nitrogénatom melletti szénatomon támadja meg, és a korábbi fejezetben bemutatott elektrociklizációs gyűrűfelnyílás (v.ö. 2.2.fejezet) megy végbe. Az izolált diénben a kettőskötések geometriai elrendeződése – az NMR spektrumban észlelt csatolási állandók alapján – *cisz-transz* –nak adódott.

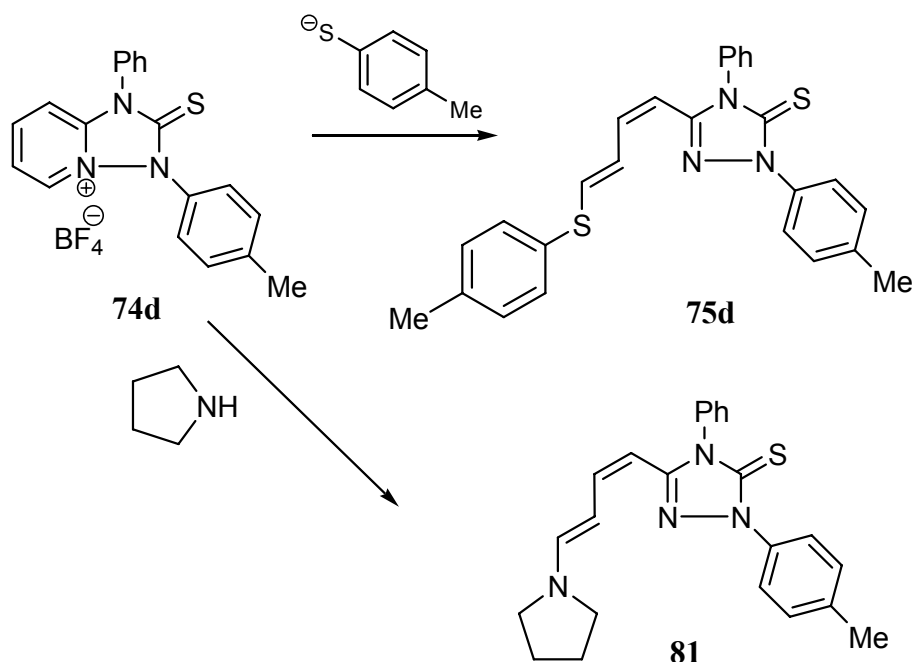
Érdekes jelenség figyelhető meg, amennyiben összehasonlítjuk az *N*-arilcsoporton lévő szubsztituensek függvényében a só (**74**) és a dién (**75**) termékek arányát: a metil- és metoxicsoportok esetében a só keletkezik nagyobb mennyiségben, míg a klór-szubsztituensnél a dién a főtermék. E kísérleti tapasztalat értelmezésére, reményeink

szerint, a jelenleg is folyamatban levő kutatások – szubsztituensek szerepének vizsgálata – szolgálnak.

A reakcióelegyből izolált dién-származék keletkezése egy másik úton is lehetséges lenne, amennyiben feltételezzük, hogy a cikloaddíció nemcsak az előzőekben vázolt módon megy végbe (az ábrán ezt **A-út**nak jelöltük), hanem a korábban észlelthez hasonlóan, ugyanúgy, mint amit az *N*-fenilmaleinimiddel lejátszódó reakció esetén (az ábrán ezt a lehetőséget a **B-út** jelzi). Első lépésben ekkor a **79** cikloaddukt keletkezne, amelyből egy [1,5]-hidrogén-vándorlás ugyanahhoz az intermedierhez (**80**) vezetne, mint amely a triazolopiridiniumsó (**74**) és az ariltiolát anion előbbiekben már feltételezett reakciójában is képződne.



A dién-származék keletkezésére felvázolt két reakcióút között ezidáig nem tudtunk dönteni, azonban a következő kísérleti eredmény alapján az **A**-utat tartjuk valószínűnek: független kísérlettel ugyanis kimutattuk, hogy az izolált só (**74d**, amelyet tetrafluoroborát sóvá alakítottunk át) és tiokrezolát reakciójában a **75d** dién keletkezett. A diénképződés nem csupán tiofenoláttal, hanem szekunder aminnal is végbement: **74d**-ből pirrolidinnal a **81** dién-származék képződött, azaz a már korábban is tapasztalt folyamat, a piridingyűrű felnyílása zajlott le. Ez a kísérlet erősen valószínűsítette, hogy a só köztiterméke lehet a diénné történő átalakulásnak.



Az előzőekben tárgyalt reakciómechanizmus azt is mutatta, hogy az alkalmazott oldószer a termékek képződésekor (a **74** só keletkezésekor) fontos szerepet játszik, hiszen a só anionja, a klorid anion, csak a diklórmétánból keletkezhett. E tekintetben két kísérletet végeztünk: a reakciót egyrészt acetonitrilben hajtottuk végre – ekkor só kiválását nem tapasztaltuk –, másrészt diklórmétán helyett dibrómmetánt alkalmazva azt észleltük, hogy lényegesen nagyobb mennyiségben keletkezett a triazolo-piridinium-bromid. Ez a kísérleti tapasztalat azzal magyarázható, hogy a bromid só oldékonysága kisebb, mint a klorid sóé, valamint, ezen túlmenően, a bromid anion a klorid anionnál lényegesen jobb kilépő csoport.

Ez a reakciósor nem csupán a reakció mechanizmusa szempontjából jelentett érdekes problémát, hanem szintetikus szempontból is értékes vegyületcsoport előállítását tárta fel. Az irodalomban mindössze egy-egy példát közöltek a triazolgyűrűben C=O⁵⁷, illetve C=S⁵⁸ kötést tartalmazó triazolopiridinium vázra, legjobb tudomásunk szerint más eset ilyen szerkezetű triazolinon ill. triazolin-tion-származékokkal kapcsolatban nem ismeretes.

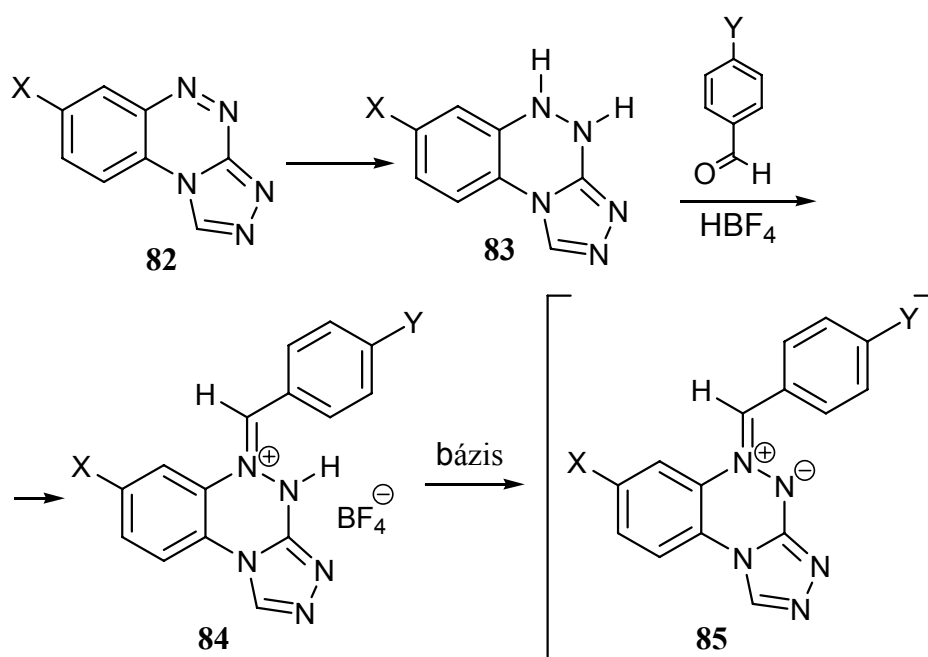
Összegezve a fenilizocianáttal és a fenilizotiocianáttal kapott eredményeket egy érdekes és szintetikus szempontból figyelemreméltó átalakulást észleltünk: tetrazolopiridinium sóból (6) tiolátokkal stabil ikerionokat (37) nyertünk, amelyekből triazolopiridiniumsókat (74) és dién-származékokat (75, 81) állítottunk elő. Ez a szintézisút lehetőséget nyújt a szubsztituensek variálhatóságára is, amely nagyszámú új vegyületet eredményez.

3.2.2.2. Cikloaddíció triazolo-benzo[1,2,4]triazin vázat tartalmazó azometin-iminekkel

Az irodalmi bevezetőben már említettük, hogy az azometin-iminek szintézise hidrazin szerkezeti részt tartalmazó vegyületekből viszonylag könnyen kivitelezhető, és e származékok 1,3-dipoláris cikloaddícióban készségesen vesznek részt. Ennek kapcsán merült fel az a lehetőség, hogy a kutatócsoport egy korábban szintetizált vegyületcsaládjának – a benzo[1,2,4]triazin-származékoknak – az ilyen irányú reaktivitását is tanulmányozzuk. A vizsgálatokhoz olyan vegyületekre van szükség, amelyből stabil dihidro-vegyületek izolálhatók, és így azometin-imin típusú származékokat eredményezhetnek. E kritériumoknak a triazolo-benzo[1,2,4]triazin gyűrűvázat tartalmazó vegyületek feleltek meg a legjobban.

Azometiniminium sók előállítása dihidro-triazolo-benzo[1,2,4]triazinokból

Kutatócsoportunkban korábban jól járható szintézisutat dolgoztak ki triazolo-benzo[1,2,4]triazin gyűrűvázat tartalmazó vegyületek (**82**) szintézisére⁵⁹. Az aromás származékból nátrium-ditionit segítségével stabil dihidro-származékok (**83**) keletkeztek⁶⁰. Ezt a kísérleti ténytet felhasználva tervbe vettük, hogy a dihidro-származékokból aromás aldehidekkel savas körülmények közt – az öttagú gyűrűvázra leírt irodalmi analógia⁴⁹⁻⁵¹ alapján – új típusú azometin-imineket szintetizáljunk.



Négy, a 7-es helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó ($X=H, Me, MeO, Cl$) triazolo-benzo[1,2,4]triazinból (**82**) előállítottuk a megfelelő dihidro-vegyületet (**83**), amelyből savas körülmények közt aromás aldehidekkel ($Y=Me, MeO, Ph, Cl$) jó hozammal keletkeztek az azometin-iminek protonált sói (**84**). Azt tapasztaltuk, hogy tetrafluoroborsav alkalmazásával már szobahőmérsékleten végbemegy a kondenzáció és az azometiniminium-tetrafluoroborátsó kristályosan kiválik a reakcióelegyből^{61,62} (Függelék 17). Számos kísérletet végeztünk azzal a céllal, hogy ezekből a sókból (**84**) bázis hozzáadásával – deprotonálással – az ikerionos szerkezetű azometin-imineket (**85**) kristályosan izoláljuk, azonban az ikerionok szilárd állapotban és oldatban is rendkívül bomlékonyak bizonyultak.

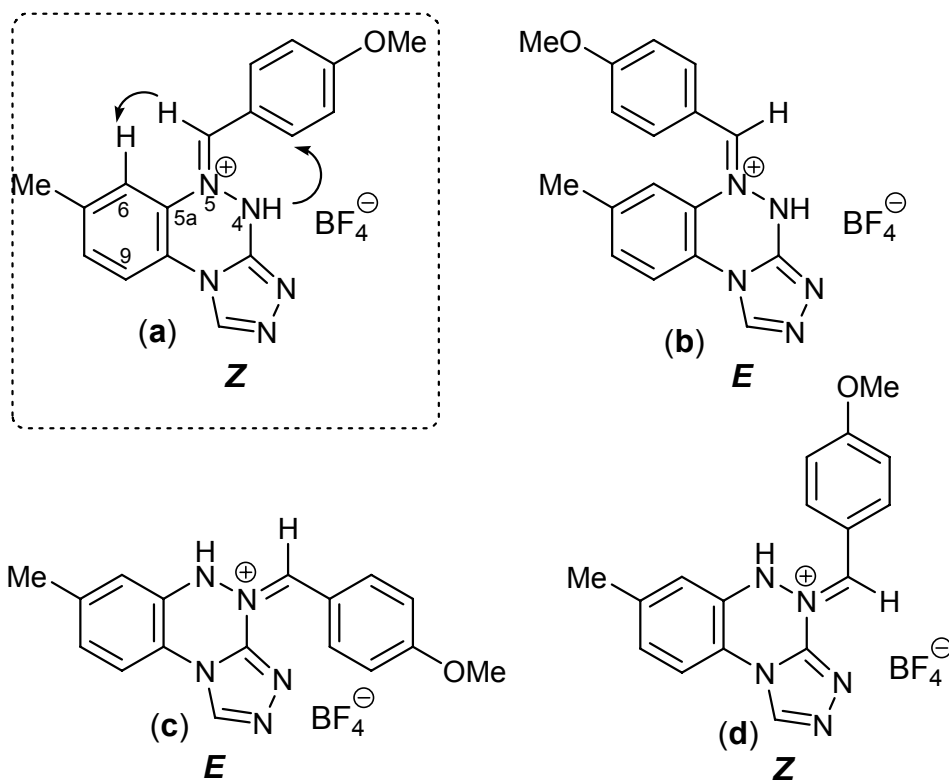
Egy esetben sikeresen izoláltuk az ikeriont (**85**, $X=Me, Y=OMe$) és oldatban ultraibolya-spektroszkópiával vizsgáltuk e vegyület ikerionos jellegét. Az erősen poláris jellegű szerves molekuláról (pl. az ikerionokról) ismert⁶³, hogy ún. inverz szolvatokrómiát mutatnak. E jelenséget akkor figyelhetjük meg, ha a vegyület UV spektrumát különböző polaritású oldószerekben hasonlítjuk össze: az oldószer polaritásának növelésével az első UV maximum ($\pi \rightarrow \pi^*$ átmenet) jellemzően kisebb hullámhossz felé tolódik el (ún. „blue shift” észlelhető). Esetünkben a két szélső polaritást képviselő oldószerben (diklórmetán – vizes etanol) közel 40 nm különbséget tapasztaltunk az első elnyelési maximumok értékei között. Sajnos az ikerion szerkezetvizsgálata NMR spektroszkópiával nem járt sikerrel, mert az e célra készített oldat gyorsan bomlott, és a spektrum felvételekor már nagyon sok komponens jelenlétét mutatta. A protonált azometiniminiumsók (**84**) oldatai viszont elég stabilnak mutatkoztak ahhoz, hogy szerkezetüket NMR spektroszkópiával meghatározzuk.

Az azometiniminiumsó szerkezetmeghatározásakor figyelembe kellett venni, hogy a reakcióban izomerek képződése is lehetséges. Kétféle izomériával kellett számolnunk:

- egyrészt a hattagú gyűrűben lévő NH-NH-csoport bármelyikén létrejöhet a C=N kettőskötés, azaz pozicionális izoméria léphet fel (**a** és **c**)
- másrészt mindkét lehetséges izomernél felléphet az *E,Z*-izoméria is, azaz az arilcsoportok a benzolgyűrűhöz (*Z*-izomerek, **a** és **d**) vagy a triazolgyűrűhöz (*E*-izomerek, **b** és **c**) állnak térbeli közelségben. Ezeket a lehetőségeket tüntettük fel a 7. ábrán.

Az NMR szerkezetvizsgálat során csak egy jelcsoport megjelenését észleltük, amely arra utalt, hogy a reakció sztereo- és regioszelektív módon zajlott le, amelyet a későbbiekben

bemutatásra kerülő cikloaddukt szerkezete is igazolt. Az észlelt NOE kölcsönhatások (atomok térbeli közelségének kimutatása) és az ^1H - ^{13}C -HMBC (atomok egymáshoz kapcsolódásának sorrendje) mérések eredményei azt mutatták, hogy 7. ábrán bekeretezett (a) szerkezeti képletű izomer képződött.



7. ábra. Azometiniminiumsók lehetséges szerkezetei: pozicionális és *E*, *Z* izoméria

A következő tények támasztják alá a vegyület szerkezetét:

- szignifikáns NOE effektus volt észlelhető a H6 hidrogénatom és a Schiff bázis protonja (N=CH protonja) között, ami a *Z*-izomer szerkezetet támasztja alá (ezt a kölcsönhatást az ábrán nyíllal jelöltük)
- az N4-H proton és a fenilgyűrű orto hidrogénjei között is fellépett NOE effektus
- ^1H - ^{13}C -HMBC méréssel a három kötésen át ható kölcsönhatást sikerült detektálni, amely a H9 - C5a és a HC=N - C5a párok között volt kimutatható. Ezek a tények egyértelműen bizonyítják, hogy a HC=N azometin rész az N5 atomhoz kapcsolódik.

Az azometiniminiumsók szintézise – dihidro-triazolo-benzo[1,2,4]triazinok (**83**, X=H, Me, MeO, Cl) reakciója aldehidekkel – széles körben általánosítható volt: az átalakítást négy benzaldehid-származékkal (Y=MeO, Me Ph, Cl), valamint fahéjaldehiddel elvégezve az

imminiumsók (84) minden esetben jó hozammal (84-96 %) izoláltuk, amelyeket a következő, 2. táblázatban tüntettem fel.

2. Táblázat. Az izolált azometiniminium tetrafluoroborátsók (84) szubsztituensei és termelési adatai

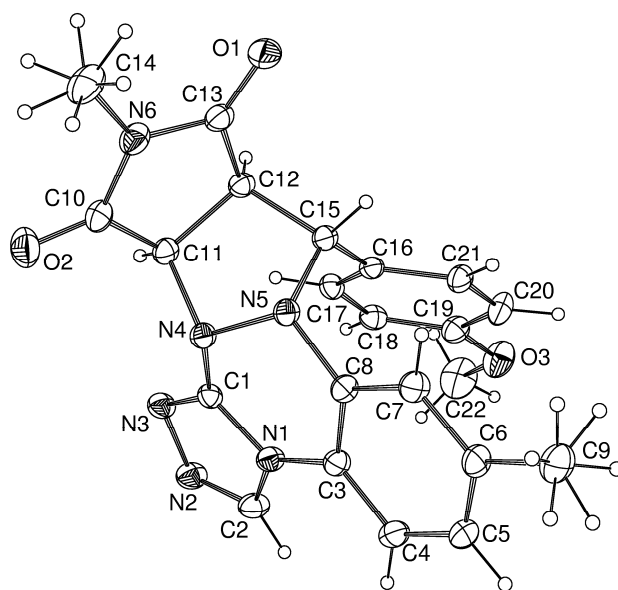
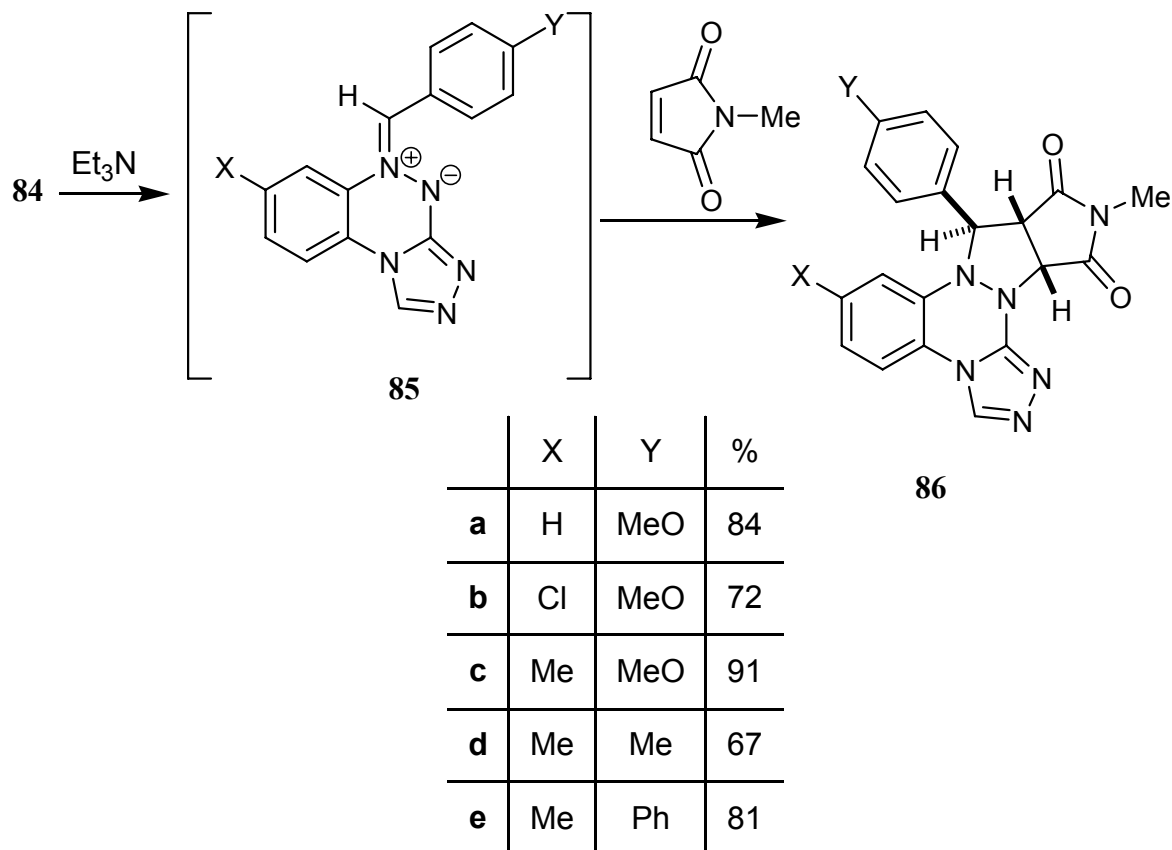
84	X	Y	%
a	H	MeO	89
b	Cl	MeO	96
c	Cl	Me	87
d	Cl	MeO	93
e	Me	MeO	96
f	Me	Me	97
g	Me	Ph	94
h	Me	Ph-CH=CH	95
i	Me	Cl	96
j	MeO	MeO	84
k	MeO	Me	86

Cikloaddíciók azometin-imin-származékokkal

Mint ahogy a 84 azometiniminiumsóból nyert izolált ikerionok (85) bomlékonyak bizonyultak, deprotonálással oldatban (triethylamin hozzáadásával) *in situ* állítottuk elő, ami megfelelő módszernek bizonyult ahhoz, hogy 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióit tanulmányozzuk.

Elsőként az *N*-metilmaleinimiddel mint dipolarofillel lejátsszó átalakítást vizsgáltuk. Az azometin-imin hidrogénfluoroborsavas sóját vízmentes diklórmetánban felfuszpendáltuk, s triethylamin bázis hozzáadásakor az ikerion képződését mély narancssárga szín megjelenése jelezte. *N*-metilmaleinimid hozzáadásának hatására a reakció végbemenetelét az elegy színének változása mutatta: az eredetileg mély sárga színű oldat elszíntelenedett. A termék izolálása és szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy a várt cikloaddíció zajlott le, s a pentaciklusos termékek (86a-e) szintelen kristályos vegyületek formájában jó hozammal izolálhatók.

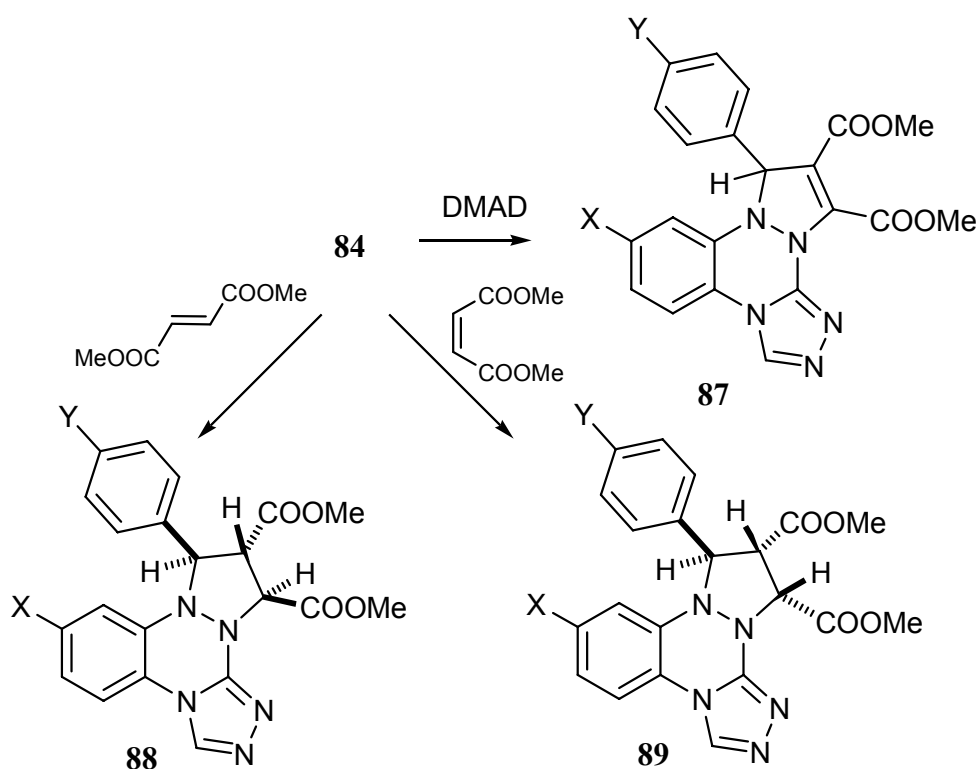
A cikloadduktok (**86a-e**) szerkezetét az NMR spektroszkópai vizsgálat mellett egy esetben (**86c**) röntgendiffrakcióval is meghatároztuk, az ORTEP diagram a 8. ábrán látható.



8. ábra. A **86c** vegyület ORTEP diagramja

A röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezet a molekulában a hidrogénatomok relatív térbeli helyzetére egyértelmű felvilágosítást adott: az ötagú gyűrűben a fenilcsoport melletti hidrogénatom ellentétes térállású az *N*-metilmaleinimid protonjaihoz képest. Ez megerősítette a részletes NMR vizsgálatokkal (DNOE, HETCOR) elvégzett szerkezetmeghatározás eredményét is. Az izolált termék NMR spektrumában csak egy jelcsoport jelent meg, ami arra utalt, hogy a cikloaddíció szelektíven játszódott le, és *endo-cisz* cikloaddukt keletkezett.

Az ikerionok cikloaddíciós átalakításait más szimmetrikus dipolarofilekre is sikerült kiterjesztenünk. Ily módon, acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel (DMAD), fumársav-dimetilészterrel és maleinsav-dimetilészterrel sikeres gyűrűzárásokat hajtottunk végre. A korábban alkalmazott reakciókörülmények között a várt tetraciklusok képződését észleltük: DMAD-val öt különbözően szubsztituált származékot (**87a-e**) izoláltunk, amelyek adatait (szubsztituens és termelés) a 3. táblázat tartalmazza.



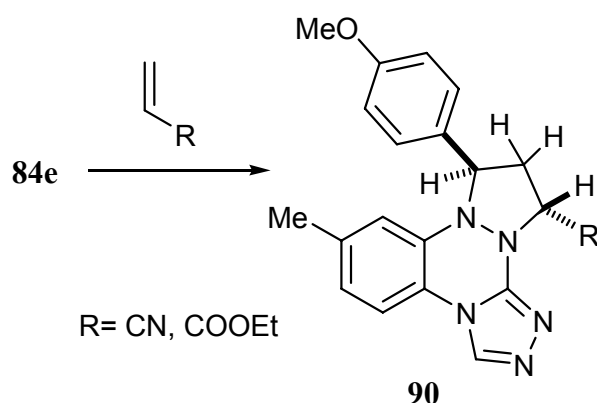
A fumársav-dimetilészterrel és maleinsav-dimetilészterrel kapott egy-egy termék (**88** és **89**) a cikloaddíció mechanizmusára nézve szolgáltatott információt. Ugyanis a két reagens eltérő geometriai helyzetű észtercsoportjai a **88** és **89** termékekben változatlanul a

reagensbeli relatív helyzetüket őrizték meg. Ez tehát erősen valószínűsíti, hogy a cikloaddíció egylépéses szinkron folyamatban ment végbe.

3. Táblázat. A DMAD-val izolált cikloadduktok (**87**) szubsztituensei és termelési adatai.

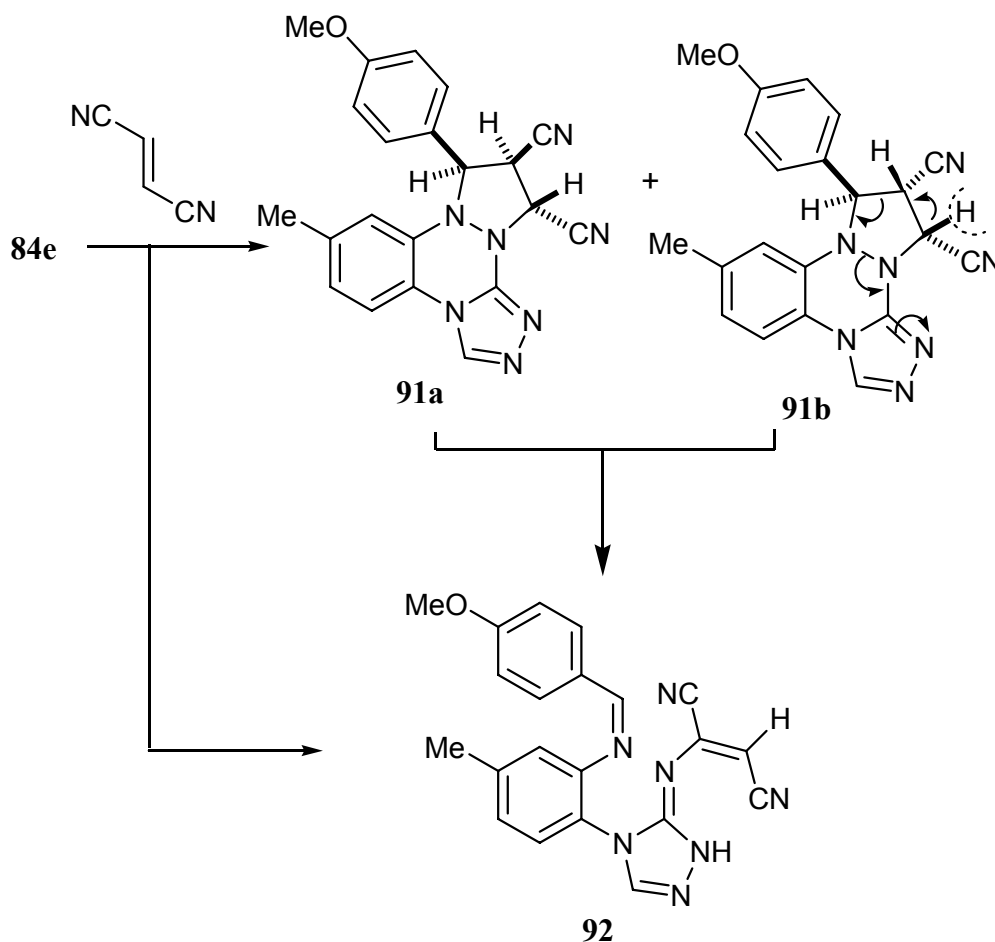
87	X	Y	%
A	Cl	Me	77
B	Me	MeO	91
C	Me	Me	94
D	MeO	MeO	85
E	MeO	Me	84

Aszimmetrikus dipolarofilekkel is szelektív átalakulást észleltünk⁶⁴ (Függelék 18): így pl. akrilsav-származékokkal (akrilnitril, akrilsavészter) csak egy regioizomer keletkezett (**90**), amelyek szerkezetvizsgálata – a hidrogénatomok NMR-jelének felhasadása és csatolása – egyértelműen bizonyította a cikloadduktok felépítését, vagyis azt a tényt, hogy a termék pirazolingyűrűjében a metilénsoport az anizilgyűrűhöz közel helyezkedik el.



Különleges és váratlan eredményhez jutottunk a fumaronitrillel végrehajtott cikloaddíció során. Amikor a reakciót diklórmétánban trietilamin bázis jelenlétében hajtottuk végre, a reakcióból izolált termék két komponenst tartalmazott, melynek szerkezetvizsgálata kimutatta, hogy **91a** és **91b** diasztereomer izomerek elegye keletkezett 45 : 55 arányban (az elegyből az egyes izomerek izolálása nem járt sikerrel). Amennyiben a cikloaddíciót acetonitrilben szilárd kálium-karbonát jelenlétében hajtottuk végre – meglepő módon – merőben más szerkezetű terméket (**92**) kaptunk: nem tartalmazta az öttagú gyűrűt, a triazingyűrű felnyílt és az N-N kötés elhasadt. Ugyanezt a terméket (**92**) nyertük abban az esetben is, amikor a cikloadduktok elegyét (**91a** és **91b**) ilyen körülmények közt

kevertettük. Valószínűnek tűnik, hogy a **92** vegyület keletkezése a cikloaddukt valamelyik vagy mindkét izomeréből következik be.

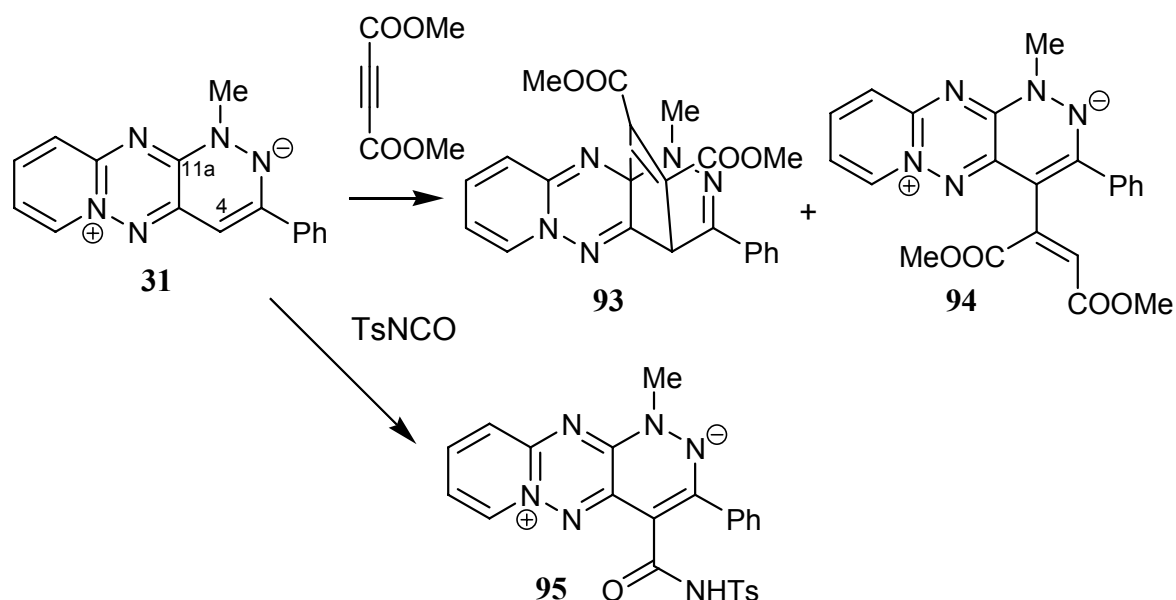


A gyűrűátalakulásra a következő – az ábrán a **91b** képletben nyilakkal jelölt – mechanizmust javasoljuk: bázis hatására deprotonálódást követően négy elektronpár elmozdulásával mind az öttagú gyűrű, mind a hattagú gyűrű felnyílik, és a triazol-rész nitrogénatomjának protonfelvételével alakul ki a **92** szerkezetű végtermék.

A fumaronitrillel végrehajtott cikloaddíció – a két diasztereomer izomer (**91a** és **91b**) keletkezése – kapcsán felmerül az a probléma, hogy vajon a reakció két lépésben játszódott-e le, vagy a szinkron folyamatban keletkező cikloadduktban az egyik szénatom az alkalmazott bázikus körülmények közt epimerizálódott. Ez utóbbi lehetőséget valószínűsíti az a kísérleti tény, hogy a fumársavészterrel kapott cikloaddukt (**88**) bázis jelenlétében átalakul a maleinsavészterrel kapott vegyületté (**89**), azaz az öttagú gyűrűben az egyik szénatom konfigurációja megváltozik.

3.2.2.3. Egy triciklusos, piridazinnal kondenzált ikerion cikloaddíciója

Korábbi fejezetben már bemutattuk a **31** gyűrűtranszformációval nyert, háromgyűrűs heteroaromás ikerion képződését, amelynek reaktivitását cikloaddíciós reakcióban is⁶⁵ vizsgáltuk (Függelék 7).



Acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel a reakcióelegyből két terméket izoláltunk: az egyik egy áthidalt gyűrűs cikloaddukt (**93**) – a cikloaddíció a C4 és C11a szénatomok részvételével történik –, a másik pedig egy ikerionos szerkezetű vegyület (**94**), amely a C4 szénatomon lejátszódó Michael-addíció eredménye. Kizárólag ilyen Michael típusú addukt keletkezését észleltük a **31** ikerion és tozilizocianát reakciójában, és ekkor a **95** tozilamid-csoporttal helyettesített, ugyancsak ikerionos szerkezetű terméket nyertük.

Ezek az átalakítások lehetővé tették, hogy a **31** ikerion újabb szubsztituált származékaihoz jussunk el.

Összegezve: cikloaddícióval végzett vizsgálataink során Diels-Alder-reakcióval hetaril-szubsztituált benzol és piridin-származékok szintézisét valósítottuk meg. Új gyűrűvázak felépítését tette lehetővé az 1,3-dipoláris cikloaddíció alkalmazása. Kéntartalmú ikerionok különböző regioszelektivitással végbemenő átalakítását tapasztaltuk a reagensek függvényében. Jól általánosítható reakcióutat dolgoztunk ki triazolo-benzo[1,2,4]triazin vázat tartalmazó vegyületekből kiinduló polikondenzált heterociklusok előállítására.

4. Gyűrűtranszformációval végzett átalakítások

A „gyűrűtranszformáció” kifejezés tág fogalom, amellyel sokféle átalakítást értenek az irodalomban. Általában gyűrűtranszformációnak nevezünk olyan átalakulásokat, ahol gyűrűs vegyületből gyűrűs vegyület képződik, többnyire többlépéses folyamatban, és sokszor átmeneti gyűrűfelnnyíláson keresztül egy vagy több atom másik atomra cserélődik ki.

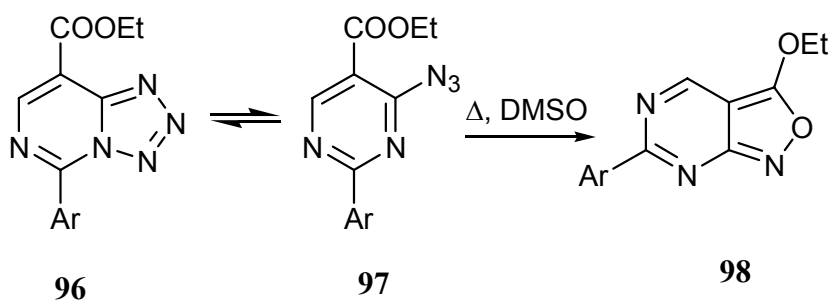
4.1. Irodalmi áttekintés

A gyűrűtranszformáció folyamata régóta ismert és gyakran alkalmazott módszer új gyűrűrendszerek kialakítására, jelenleg is az érdeklődés középpontjában áll, amelyet az e témában megjelent közlemények nagy száma is mutat. A heterociklusos gyűrűvázak ilyen típusú átalakítását foglalja össze egy közelmúltban megjelent összefoglaló közleményünk⁶⁶. Ebben a gyűrűtranszformációt négy típusba soroltuk: a) klasszikus értelemben vett gyűrűtranszformáció, b) ún. degenerált gyűrűtranszformáció, c) gyűrűszűküléssel vagy bővüléssel járó átalakulás, d) ún. pseudo gyűrűtranszformáció.

Mind a négy esetre vonatkozóan egy-egy irodalmi példát mutatok be:

a) klasszikus értelemben vett gyűrűtranszformáció az olyan átalakításokat jelenti, amelyekben a kiindulási vegyület és a keletkező gyűrű ugyanolyan tagszámú, azaz pl. öttagúból egy másik öttagú gyűrű képződik.

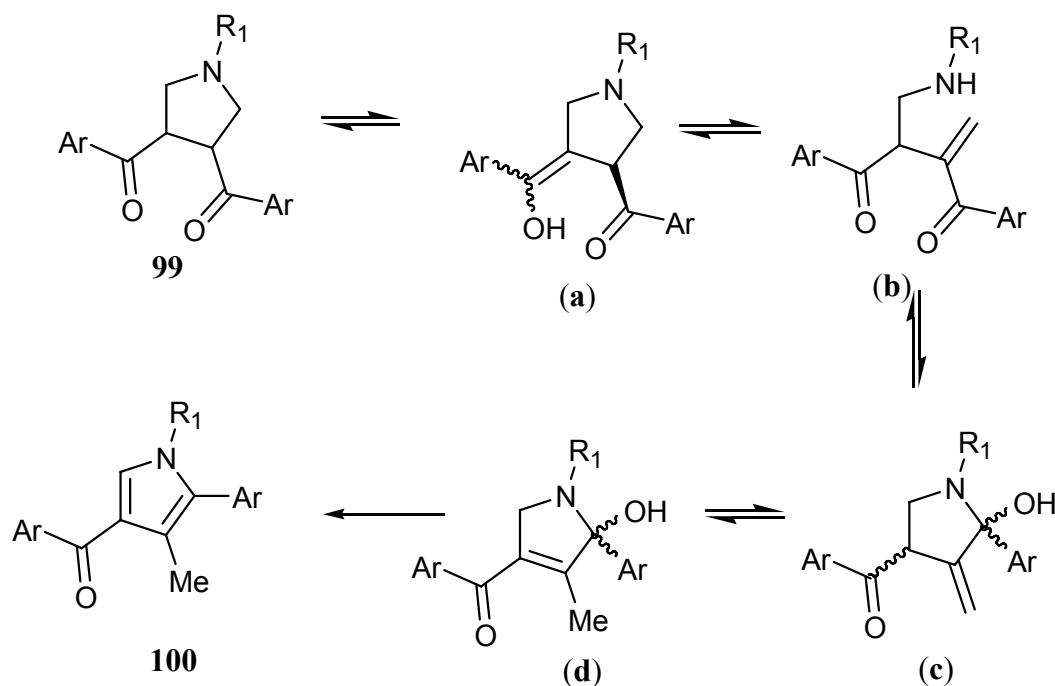
Hídő-nitrogénatomot tartalmazó kondenzált heterociklusok átalakításai közül jellegzetes gyűrűtranszformációt képez a semleges tetrazolopirimidin-származékok átalakulása izoxazollá^{67,68}: a kondenzált tetrazol (96) egyensúlyban van a nyitott azid izomerrel (97), mely hevítés hatására nitrogén-eliminációt szenved, majd az izoxazolo-pirimidin gyűrűvázat (98) eredményezi.



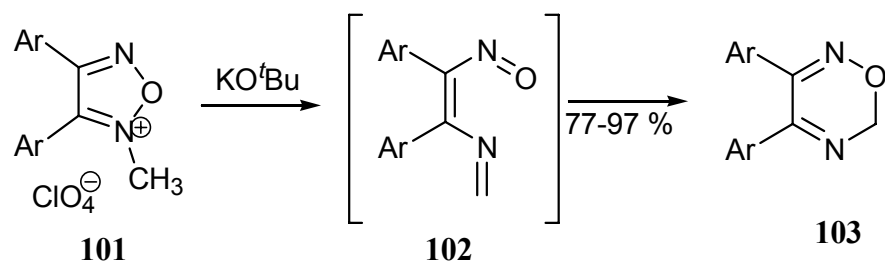
Ebben a folyamatban minden bizonnyal a hevítés hatására képződő nitrén támadja meg az észtercsoport karbonilcsoportjának oxigénatomját, és így keletkezik az izoxazolgyűrű.

b) Az ún. degenerált gyűrűtranszformáció alatt olyan folyamatokat értünk, amelyek során a kiindulási vegyület és a termék ugyanazt a gyűrűvázatot tartalmazza, de a reakció során gyűrűfelnyílás és gyűrűzáródás játszódik le – ez együtt járhat a szubsztituensek helyzetének megváltozásával, vagy telítetlen gyűrű kialakulásával.

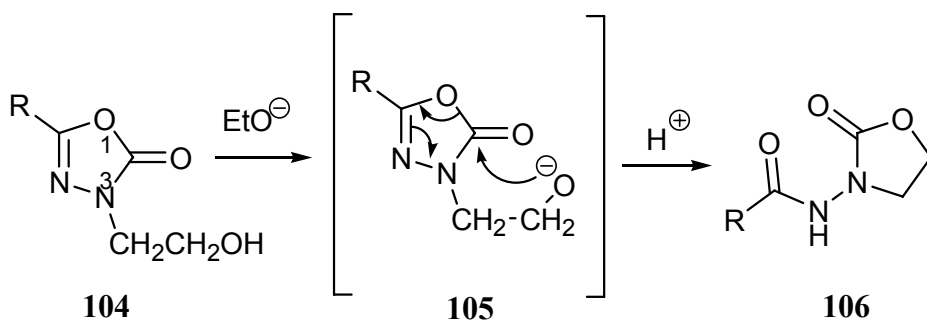
Egy Japán kutatócsoport^{69,70} ilyen átalakulásról számolt be pirrolidin-származékok (**99**) esetében: e vegyületekből etiléneglikolban melegítve jó hozammal állították elő a 3-metil-pirrol (**100**) vegyületeket. Az átalakulást úgy értelmezték, hogy egyensúlyi folyamatokon keresztül először az **a** tautomer keletkezik, majd ebből gyűrűfelnyílással a nyíltláncú **b** intermedier képződik, amely gyűrű-lánc tautomériával a **c** gyűrűvé alakul át. Ezt követően hidrogén-vándorlás vezet a **d** molekulához, amelyből dehidratálással keletkezik a pirrol-származék (**100**).



c) Gyűrűszűküléssel vagy bővüléssel járó átalakulás során a gyűrű tagszáma változik meg – kisebbre, illetve nagyobbra – a kiindulási vegyülethez képest. Jellegzetes gyűrűbővüléssel járó folyamatot közöltek Butler és munkatársai⁷¹: azt észlelték, hogy az öttagú oxadiazóliumsók (**101**) bázikus körülmények közt hattagú gyűrűs oxadiazinokká (**103**) alakulnak át. Az átalakulást egy nyíltláncú intermedier (**102**) képződésén keresztül értelmezték.



d) Az ún. pszeudo gyűrűtranszformáció (gyűrű-lánc átalakulás) csak formálisan tekinthető gyűrűtranszformációnak, hiszen ez a folyamat úgy valósul meg, hogy a kiindulási heterociklus oldallánca vesz részt a gyűrűzárásban, és egyidejűleg az eredeti gyűrű felnyílik.



Pszeudo gyűrűtranszformáció játszódik le a **104** oxadiazolon etoxid anionnal végzett átalakításánál⁷²: e vegyület (**104**) hidroxietil oldalláncot tartalmaz a gyűrű 3-as pozíciójában, amelyből nátrium-etoxid hatására egy olát-aniont tartalmazó intermedier (**105**) keletkezik. Ennek az olát-anionnak nukleofil támadása a karbonilcsoport szénatomján eredményezi a gyűrű felnyílását (az ábrán az elektron-elmozdulásokat nyílak jelzik), és egyben az új oxazolidinon gyűrű (**106**) kialakulását.

4.2. Saját eredmények

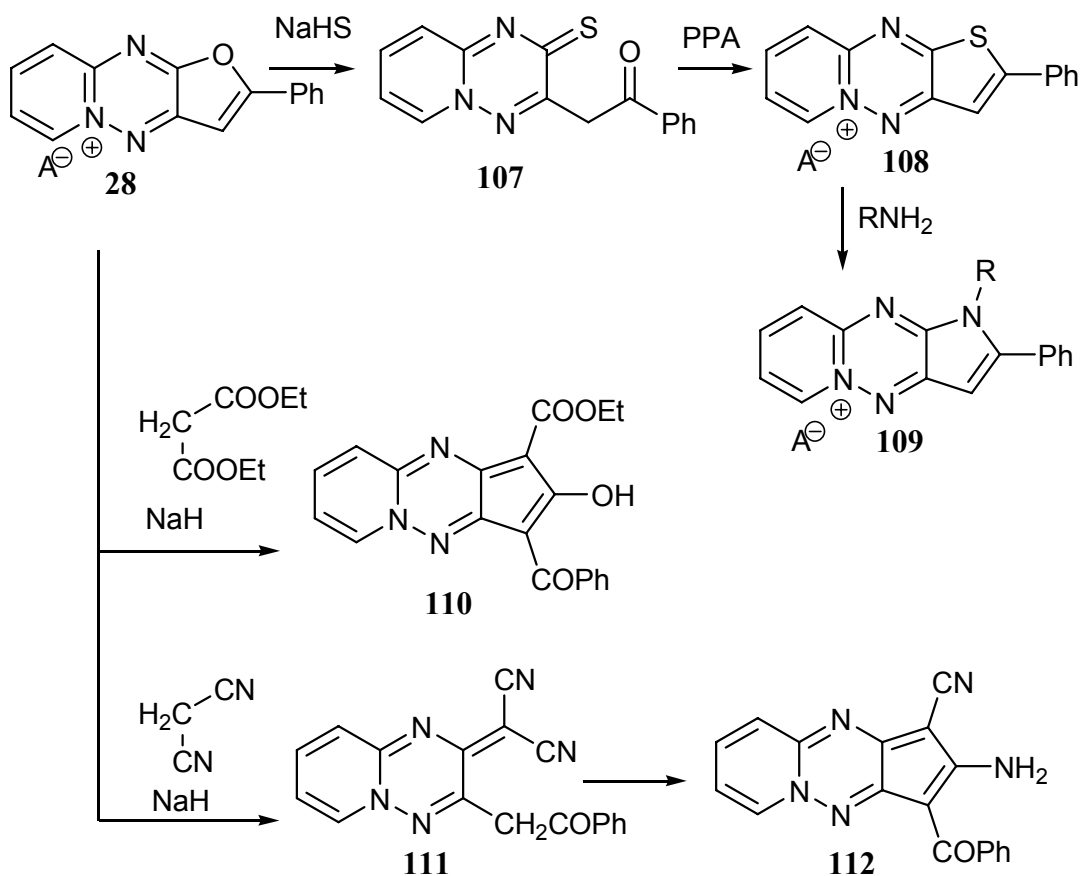
Polikondenzált heteroaromás rendszerek gyűrűtranszformációval történő előállítása a mai napig is kutatásaim egyik fontos irányát képezi. Ebben a fejezetben három ideillő eredményünk bemutatására vállalkozom.

4.2.1. Gyűrűtranszformáció háromgyűrűs, furánnal kondenzált rendszerrel

Kandidátusi disszertációmban 1993-ban foglaltam össze a furánnal kondenzált pirido-triazíniumsókából kiinduló gyűrűtranszformációval kapcsolatos kutatásaimat, amelyek új többszörösen kondenzált rendszereket eredményeztek. A 2.2 fejezetben már röviden

bemutattam ezt a kísérletsorozatot, és e vizsgálatok folytatásaként figyeltünk meg új átalakításokat⁷³ (Függelék 8).

Ugyanennek a furánnal kondenzált heteroaromás sónak legutóbb újabb gyűrűtranszformációit figyeltük meg, mely során a furángyűrű helyett tiofén- ill. ciklopentén-ciklusokat alakítottunk ki. A tiofénhez vezető gyűrűtranszformációt oly módon hajtottuk végre, hogy a **28** sót első lépésben nátrium-hidrogénszulfiddal kezeltük, így a **107** semleges tion keletkezett, amelynek gyűrűzárása polifoszforsavval a tiofén-gyűrűvel kondenzált sót (**108**) eredményezte. Megfigyeltük, hogy a tiofén-gyűrű kénatomja nitrogénatomra cserélhető abban az esetben, amikor a **108** sót primer aminnal pl. izopropilamminnal reagáltattuk. Ily módon ismét egy gyűrűtranszformáció ment végbe és a pirrolgyűrűt tartalmazó só (**109**) képződött.



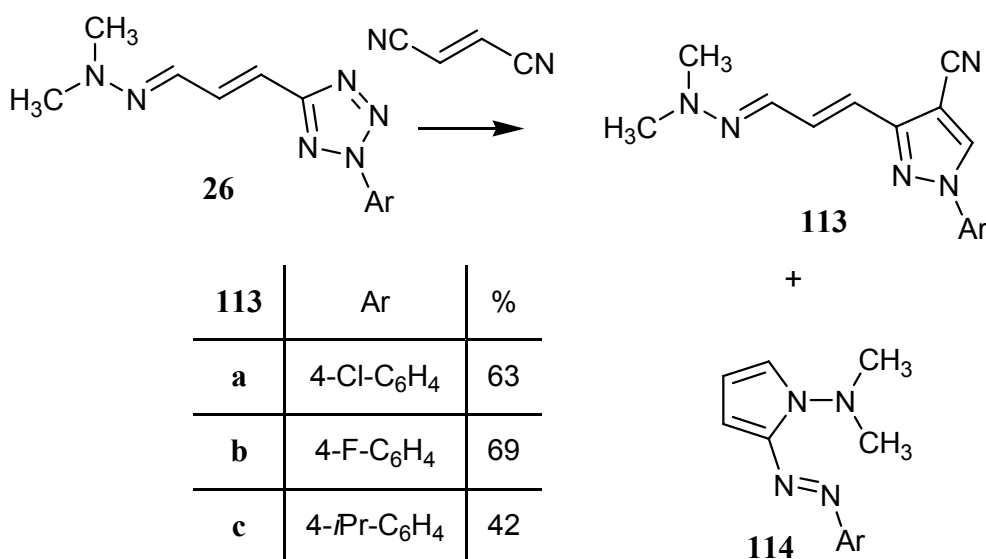
E gyűrűtranszformációs átalakítások érdekes, és szintetikus szempontból értékes eredményre vezettek, amikor szén nukleofilek felhasználhatóságát vizsgáltuk ebben a reakcióban. Így pl. azt találtuk, hogy a malonsav-dietilészterből nátrium-hidrid segítségével képzett anion készségesen reagál a **28** furánsóval és egy lépésben keletkezett a **110** ciklopentángyűrűt tartalmazó háromgyűrűs heteroaromás vegyület. A hasonló

körülmények közt malonitrillel végrehajtott reakció első lépésben egy diciano-metilén-szubsztituent tartalmazó kétgyűrűs semleges rendszert (**111**) eredményezett. Ez a köztitermék piridinben p-toluolszulfosav jelenlétében átalakítható a háromgyűrűs származékká (**112**): ilyenkor az egyik cianocsoport és a metilén-csoport között lejátszódó kondenzációs reakció eredményeként az öttagú ciklopentán-gyűrű képződik.

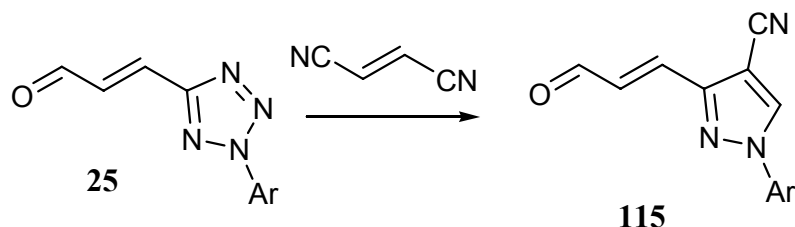
4.2.2. Gyűrűtranszformáció tetrazolil-1-azadiénnel és akroleinekkal

A 3.1.2. fejezetben 1-azadién cikloaddíciós reakciójának tárgyalásakor már utaltam arra, hogy ezekben az esetekben a cikloaddíció helyett egy más típusú átalakulás – gyűrűtranszformáció – megy végbe¹³ (Függelék 3).

A tetrazolil-1-azadién (**26**) szintézisét terazolilakroleinból (**25**) kiindulva a 2.2. fejezetben részletesen bemutattam. Az 1-azadién fumaronitrillel végzett átalakítása meglepő eredményre vezetett: magas hőmérsékleten (xilol, 140 °C), hosszú reakcióidővel (30-40 óra), két termék keletkezését tapasztaltuk. Főtermékként a **113a-c** pirazolgyűrűt tartalmazó vegyület keletkezett, amely oldalláncként tartalmazta az eredeti 1-azadién szerkezeti részt, ugyanakkor azonban a terazolgyűrű pirazolgyűrűvé alakult át, és az új gyűrű 4-es helyzetében cianocsoport volt jelen. Melléktermékként a **114** arilazo-helyettesített pirrol-származék is keletkezett kb. 5-10 %-os termeléssel, szerkezetét az izopropilfenil-csoportot tartalmazó (**114c**) esetben határoztuk meg.

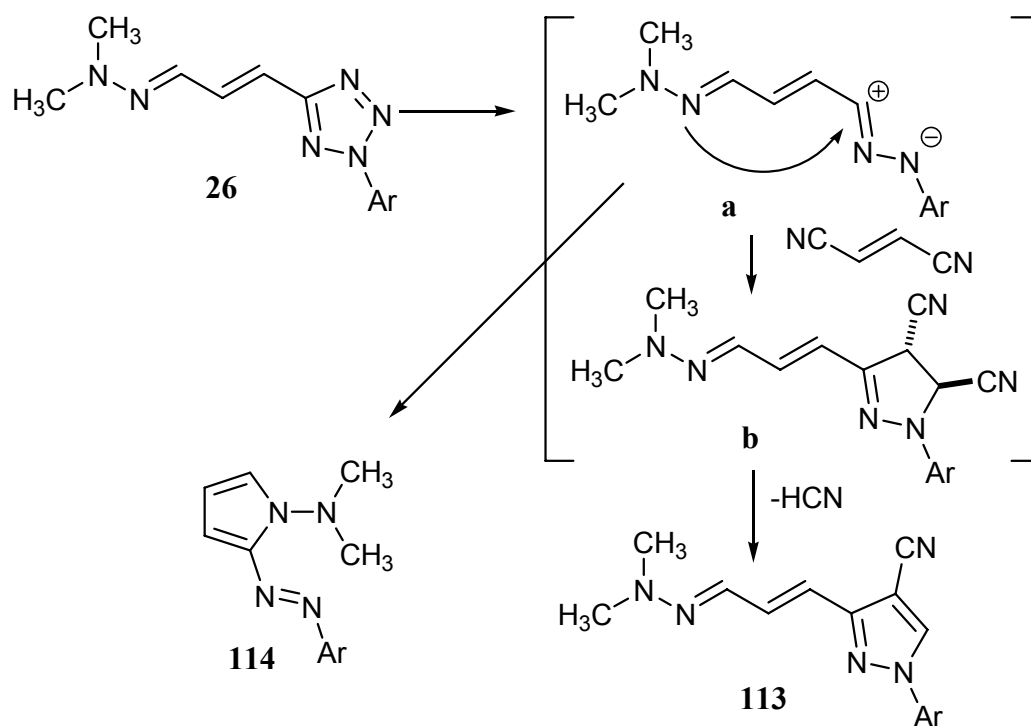


Annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy ez az átalakulás csak az 1-azadién sajátja-e, kísérleteket végeztünk egy másik, akrolein oldalláncot tartalmazó tetrazol-származékkal (**25**) is. Ebben az esetben is fő folyamatként gyűrűtranszformáció játszódott le, és a **115** pirazolo-akrolein keletkezett közepes termeléssel.



115	Ar	%
a	4-Cl-C ₆ H ₄	54
b	4-F-C ₆ H ₄	33
c	4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	37

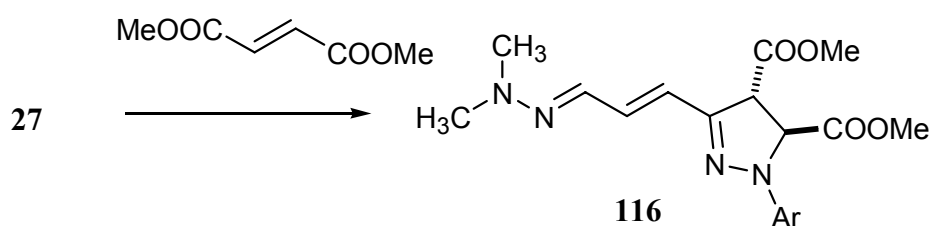
A reakció mechanizmusára a következőt javasoljuk: a tetrazolgyűrűből az alkalmazott magas hőmérsékleten nitrogén-molekula eliminációjával nitrilimin típusú intermedier (**a**) keletkezik, amely egy reaktív 1,3-dipól.



Ezután a reakció két irányban mehet végbe: egyrészt ez az intermedier 1,3-dipoláris cikloaddícióba léphet a fumaronitrillel és a **b** dihidropirazol intermedier keletkezik,

amelyből hidrogén-cianid eliminációja vezet a végtermék pirazol-származékhoz (**113**). Másrészt az intermedier (**a**) 1,5-dipoláris ciklizációja az azadién oldalláncon eredményezi a kisebb mennyiségben keletkező **114** pirrolgyűrűt tartalmazó vegyületet. (Az irodalomban számos példa ismert a nitrilimineket mint 1,3-dipólok cikloaddíciójára⁷⁴.)

Érdekes megjegyezni, hogy a fő folyamatként lejátszódó aromás pirazolgyűrű keletkezésének utolsó lépése, azaz a hidrogén-cianid eliminációja, regioszelektíven játszódott le: a cianocsoport minden esetben a pirazolgyűrű 4-es helyzetéhez kapcsolódott, amelyet a termék NMR szerkezetvizsgálata (HMBC, HetCor) bizonyított.



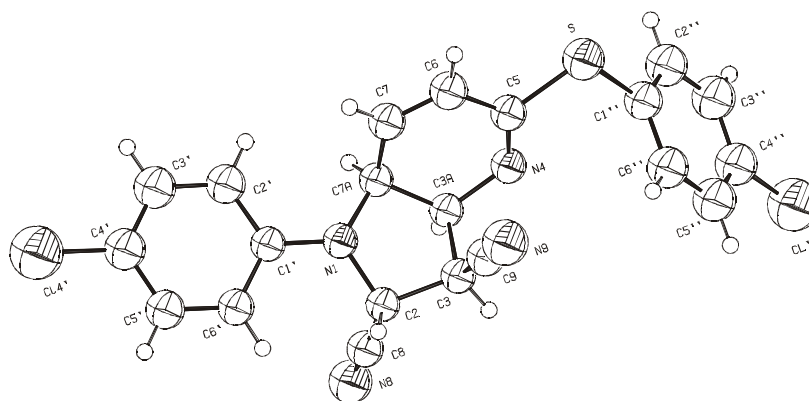
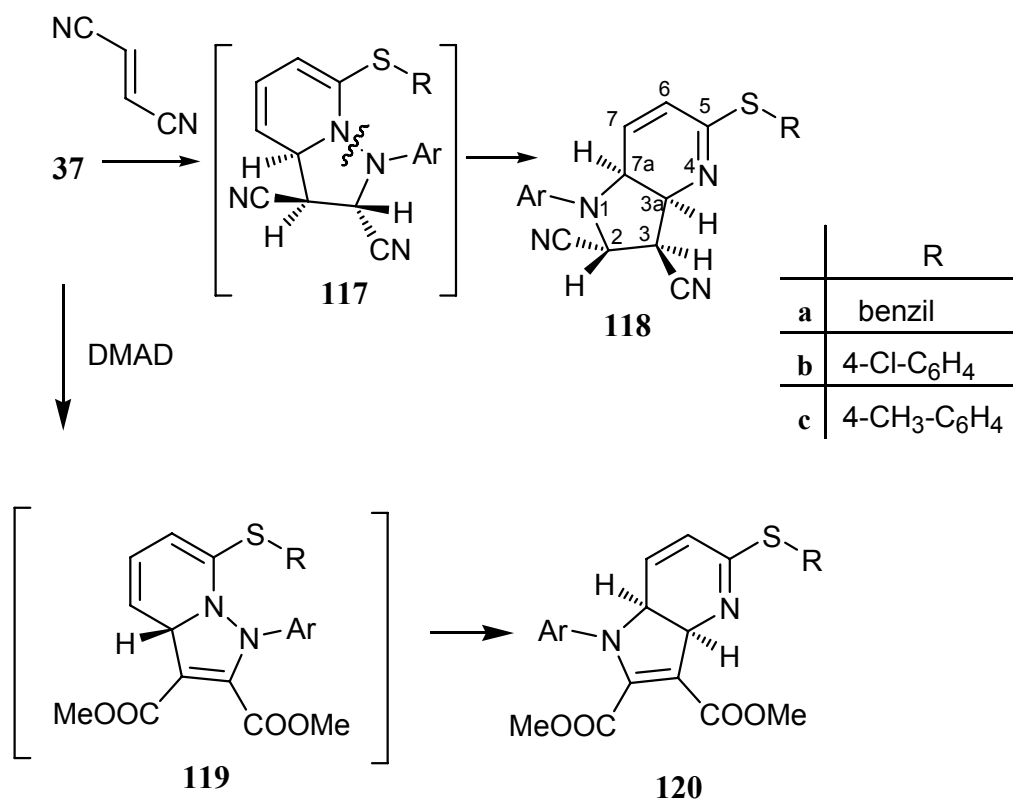
Fumársav-dimetilészterrel végrehajtott átalakítás során is tapasztaltunk hasonló átalakulást azzal a különbséggel, hogy a **116** dihidropirazol-származék keletkezett. Ebben az esetben nincs mód a gyűrű spontán aromatizálódására, mert a molekula nem tartalmaz jó távozó csoportot, mint az előző – fumaronitrillel végrehajtott – átalakításnál.

4.2.3. Kéntartalmú ikerionokkal lejátszódó gyűrűtranszformáció

A kéntartalmú ikerionok szintézisét a 2.2. fejezetben mutattam be, 1,3-dipoláris cikloaddícióban való részvételüket pedig a 3.2.2.1. szakaszban tárgyaltam. Már ebben a fejezetben utaltam rá, hogy ezek a kéntartalmú ikerionok néhány dipolarofíllal (fumaronitril, acetiléndikarbonsav-dimetilészter) nem a várt cikloadduktokat eredményezték, hanem eltérő reakciómechanizmussal alapvetően más típusú átalakuláson is keresztülmentek⁵⁵ (Függelék 6).

A **37** ikerion fumaronitrillel, illetve acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel végzett átalakítása során azt tapasztaltuk, hogy a reakcióból izolált termék (**118** és **120**) alapvetően más szerkezettel rendelkezik, mint a korábban 1,3-dipoláris cikloaddícióból, *N*-fenilmaleinimiddal nyert vegyület (v.ö. a **70** képlet). A termék szerkezetvizsgálata

kimutatta, hogy nem a várt cikloaddíciónak megfelelő pirazolo[1,5-*a*]piridin gyűrűrendszer keletkezett, hanem ezzel izomer szerkezetű, pirrolo[3,2-*b*]piridin gyűrűvázat tartalmazó származékokat izoláltunk, azaz gyűrűtranszformáció játszódott le.



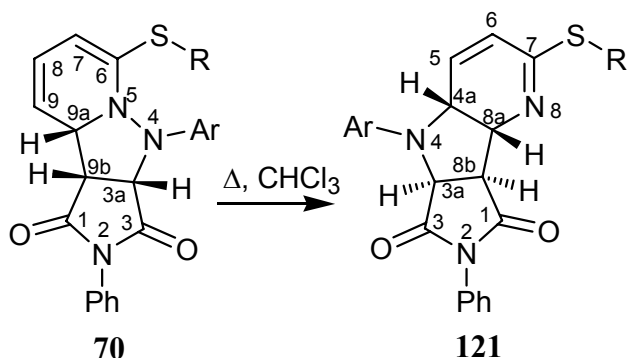
9. ábra. A **118** vegyület ORTEP diagramja

A folyamat úgy értelmezhető, hogy első lépésben ezekben az esetekben is képződik a [3+2] cikloaddukt (**117** és **119**), amely a reakció során átizomerizálódik – ez formálisan úgy vezethető le, hogy N-N kötés hasadását követően a nitrogénatom a piridingyűrű β -szénatomjához kapcsolódik. A **118** vegyület szerkezetét röntgendiffrakció segítségével is

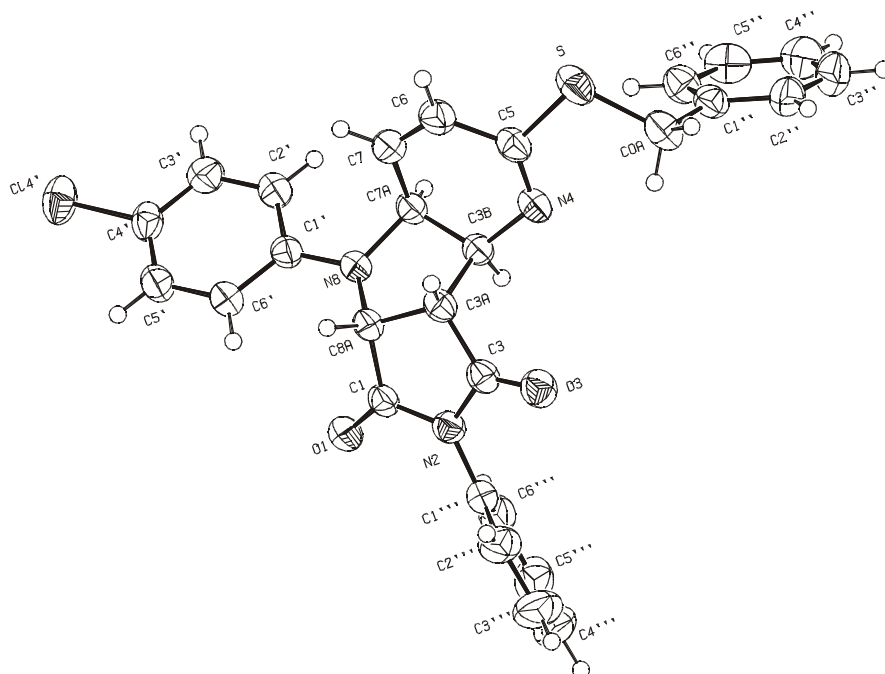
meghatároztuk (az ORTEP diagram a 9. ábrán látható), amelyből egyértelműen kitűnt, hogy a 3a és 7a szénatomokhoz tartozó hidrogénatomok azonos térfélen helyezkednek el, vagyis a pirrol- és a piridingyűrű között *cisz* kapcsolat van.

Felmerült a kérdés, hogy vajon megfigyelhető-e ilyen gyűrűtranszformáció az *N*-fenilmaleinimiddel kapott kristályosan izolált cikloadduktok (**70**) körében is, vagy ez az átalakulás csak a fumaronitrillel ill. acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel végbemenő folyamatra jellemző-e. Ezt az átalakulást minden esetben megfigyeltük és erre az a szerencsés körülmény adott lehetőséget, hogy oldatban állás közben jól lehetett követni az izomerizációt nemcsak vékonyréteg-kromatográfiával, hanem NMR spektroszkópiával is.

Ebből a célból a **70a** cikloaddukt deuterokloroformban elkészített oldatát szobahőmérsékleten állni hagytuk, és bizonyos időközönként felvettük az NMR spektrumát. Azt tapasztaltuk, hogy a spektrumban egy újabb jelcsoport jelenik meg, míg a kiindulási cikloadduktra jellemző jelek intenzitása csökken az időben. Az átizomerizálódás folyamatának megfigyelését az NMR spektrumban a kiindulási vegyületre és a termékre jellemző hidrogénatomok jeleinek jó megkülönböztethetősége (**70a**-ban H-9 proton $\delta=5,78$ ppm; **121a** származékban H-5 $\delta=6,43$ ppm) tette lehetővé. E vizsgálatokból az is kiderült, hogy a gyűrűtranszformáció szelektíven játszódott le, mivel csak egy termék képződését tapasztaltuk, és a teljes átalakuláshoz szobahőmérsékleten 1-3 napra van szükség. Preparatív méretben végzett kísérletek során azt figyeltük meg, hogy a **70** cikloaddukt kloroformos oldatának melegítésével ez a folyamat lényegesen gyorsabban – kb. 1 óra alatt – nagyon jó termeléssel (84-92 %) végbemegy, s a **121a-e** vegyületek nyerhetők.



	R	Ar	%
a	benzil	4-Cl-C ₆ H ₄	90
b	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	92
c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	86
d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	86
e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	84



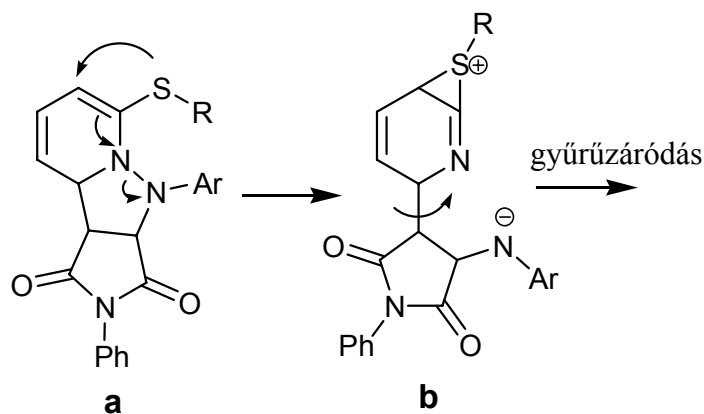
10. ábra. A **121a** vegyület ORTEP diagramja

A **121a** származékból röntgendiffrakcióval meghatározott ORTEP diagramból jól látható (10. ábra), hogy a 4a és 8a hidrogénatomok azonos térfélen helyezkednek el – azaz ebben az esetben is a pirrol és a piridingyűrű között *cisz* kapcsolat van – míg a 3a és 8b protonok ellenkező térállásúak. Figyelembe véve, hogy a **70** cikloadduktban a 3a, 9b és 9a hidrogénatomok egy térfélen helyezkedtek el, míg az átizomerizálódott molekulában a megfelelő hidrogénatomok 8a és 8b relatív térhelyezete *transz*-ra változott, szintén megerősíti a gyűrűtranszformáció sztereoszelektív jellegét.

Az észlelt átrendeződés kulcslépése az N-N kötés megszűnése, amely természetesen több úton is megvalósulhat, és e tekintetben a következő lehetőségeket kell számításba vennünk: A) homolitikus N-N kötés hasadás (gyökös mechanizmus); B) heterolitikus N-N kötés hasadás, amikor egy aril-nitrénium kation keletkezik, amely a negatív töltésű dihidropiridinre támad; C) heterolitikus N-N kötés szakadás, amely negatív töltésű *N*-arilimid keletkezéséhez vezet, melynek nukleofil támadása a pozitív töltéssel rendelkező

dihidropiridinre eredményezi a gyűrűzáródást; D) [1,5]-szigmatróp eltolódás, amelyben a dihidropiridin az *N*-aril része a gyűrű-N-atomról leválva a C-6 szénatomra kapcsolódik.

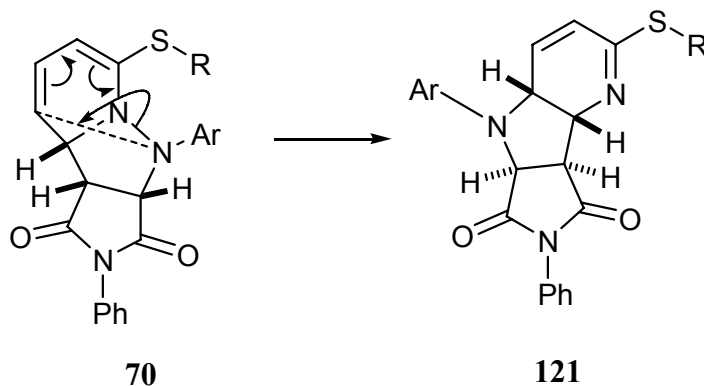
A gyökös mechanizmus (A út) lehetőségének megvizsgálására elvégeztük a reakciót gyökfogó (*N,N*-dimetil-4-nitrozoanilin) jelenlétében is. Azt tapasztaltuk, hogy az átalakulást a gyökfogó jelenléte nem befolyásolja, azaz a gyökös út kizárható. A heterolitikus N-N kötés hasadás (B és C út) egy valószínűbb módja lehet az átalakulásnak, hiszen a kénatom szomszédcsoport részvétele jelentős befolyást gyakorolhat e folyamatra. Ennek lehetőségét mutatja a 11. ábra: a kénatom magános elektronpárjával a piridingyűrű C-3 szénatomjára támadhat, ekkor egy szulfónium kation keletkezhet, amely előidézhetheti a N-N kötés hasadását (ezt a folyamatot az ábrán nyilak jelölik). Mind a B-út, mind a C-út megvalósulásakor egy ikerionos intemediernek kellene keletkeznie, amely azt jelentené, hogy a gyűrűátalakulás nagyobb sebességgel játszódna le poláris oldószerben. Ezt a lehetőséget a reakció végbemenetelének oldószerfüggésével vizsgáltuk: két különböző polaritású deuterált oldószerben – acetonban és dimetil-szulfoxidban – NMR mérésekkel követtük az átalakulást időben, és azt tapasztaltuk, hogy nincs lényeges különbség a két oldószerben az átalakulás sebessége között, ami azt jelenti, hogy valószínűtlen a poláris intermedieren keresztül lejátszódó (B és C-út) folyamat.



11. ábra. A kénatom szomszédcsoport részvétele: a nyilakkal jelzett elektronelmozdulásokkal szulfónium kation és a N-N kötés heterolitikus hasadása nitréniát aniont eredményez.

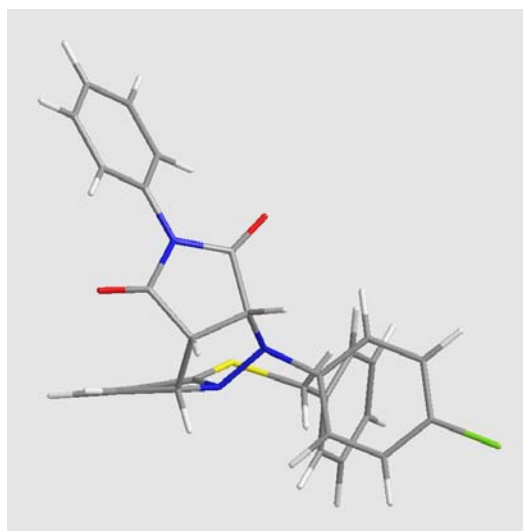
A reakció periciklusos végbemenetelét (D-út), azaz az [1,5]-szigmatróp átrendeződéses mechanizmust nagymértékben valószínűsíti az átalakulás során észlelt szelektivitás, ugyanis minden esetben a pirrol és a piridingyűrű *cisz* kapcsolódását figyeztük meg. A [1,5]-szigmatróp átrendeződés a Woodward-Hoffmann szabálynak megfelelően szuprafaciális módon kell hogy végbemenjen, és ez eredményezi a hidrogénatomok (118:

H-3a és H-7a; **121**: H-8a és H-4a) *cis* helyzetét. A **70** cikloaddukt [1,5]-szigmatróp átrendeződéssel történő átalakulásának lehetőségét a 12. ábrán mutatjuk be. A folyamatban résztvevő három elektronpár elmozdulását nyilakkal jelöltük, míg a kialakuló N-C kötést szaggatott vonal jelöli.



12. ábra. A cikloaddukt (**70**) [1,5]-szigmatróp átrendeződése a **121** vegyületté.

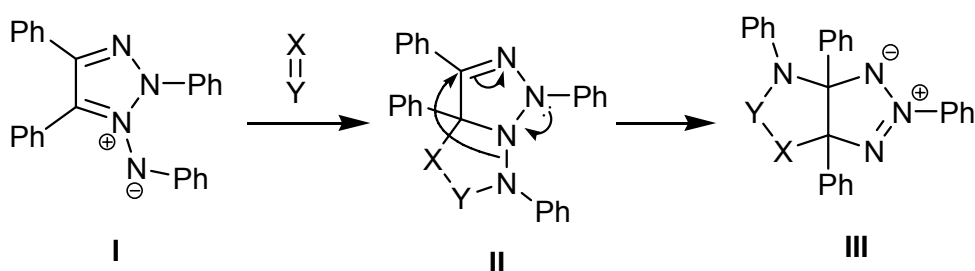
Az [1,5]-szigmatróp átrendeződés megvalósulásának sztereokémiai feltétele, hogy a N-N σ -kötés jelentősen kitérjen a piridingyűrű π -kötéseinek síkjából, és ezáltal az átfedés megvalósulhasson. A 13. ábrán a **70a** vegyület háromdimenziós képe jól szemlélteti, hogy ez az elrendeződés nagy valószínűséggel megvalósul. Látható, hogy a kék színnel jelzett N-N kötés mintegy 45° -ot zár be az ábra síkjára merőleges piridingyűrűvel.



13. ábra. A **70a** vegyület háromdimenziós ábrázolása Chemdraw3D program segítségével, egyszerű geometria-optimalizálással

Butler és munkatársai közöltek^{75,76} egy hasonló, N-N kötés hasadásával járó gyűrűátrendeződési reakciót, melyet a következő ábra mutat be (14. ábra). E szerzők

triazólium-*N*-fenilimid ikerion (**I**) cikloaddícióját vizsgálták $X=Y$ típusú dipolarofilekkel. Azt találták, hogy a **II** típusú cikloadduktok, amelyek pirazolo[1,5-*c*]triazol gyűrűvázat tartalmaznak átrendeződnek pirrolo[2,3-*d*]triazol-származékokká (**III**). Ezt az átrendeződést a szerzők termikusan megengedett szigmatróp eltolódással értelmezték, amely három elektronpár részvételével játszódhat le: a pirazolgyűrű N-N kötésének megszűnésével egy időben a C5-N kötés kialakulása és két elektronpár (a C=N kötés, valamint a N-atom magános elektronpárjának) elmozdulása eredményezi a **III** gyűrűrendszert. Ez az átrendeződés közeli analógja az általunk megfigyelt gyűrűátalakulásnak, amelyben mi is [1,5]-szigmatróp eltolódást feltételeztünk a reakció mechanizmusára.



14. ábra. [1,5]-szigmatróp eltolódással értelmezett gyűrűtranszformáció

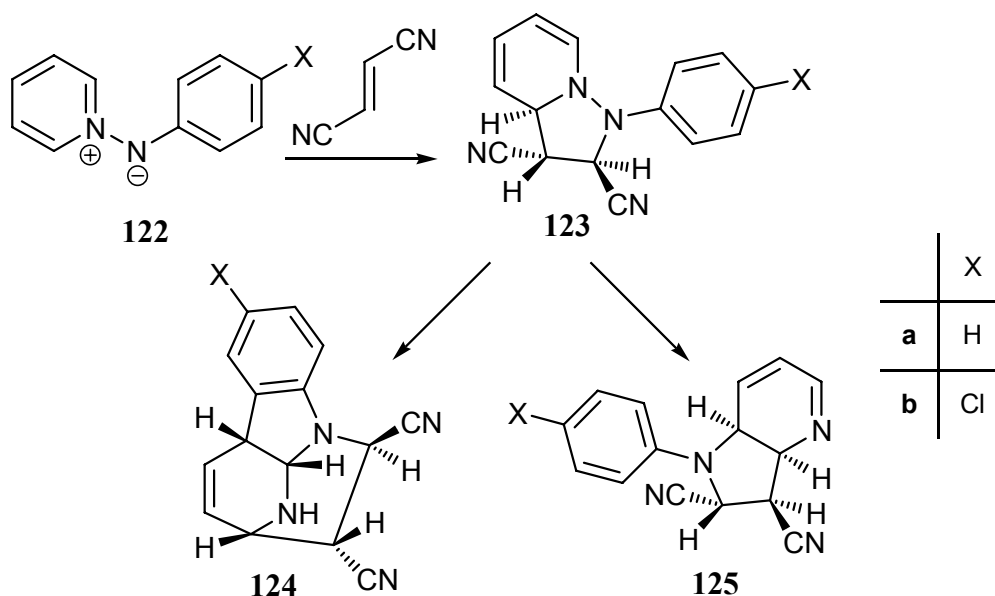
A gyűrűtranszformáció lehetséges mechanizmusának tárgyalásakor számba vettük azt a lehetőséget is (C-út), hogy a kénatom döntő szerepet játszhat – szomszédcsoport részvétele folytán – az átalakulásban (11. ábra). E kérdés tanulmányozására olyan modellvegyület szintézisét és átalakulását vizsgálatát vettük tervbe, amelyben a piridinggyűrű a 2-es helyzetben nem tartalmaz szubsztituent. Amennyiben ugyanis az ariltiocsoport kénatomjának közreműködése szükséges feltétele az átalakulásnak, ennek hiányában ezen az úton (C-út) a reakció egyáltalán nem valósulna meg, míg a periciklusos reakcióúton (D-út) lejátszódó folyamat független az ariltiocsoport jelenlététől, illetve hiányától.

Irodalmi eljárást követve^{77,78} szintetizáltunk két származékot, a **122a,b** piridinium-*N*-arilimid ikerionokat, amelyekben az exo nitrogénatom fenil ($X=H$), illetve *p*-klór-fenil-szubsztituent ($X=Cl$) tartalmazott.

Huisgen és munkatársai a közelmúltban közölték^{45,79,80,81} a **122a** fumaronitrillel lejátszódó átalakítását. Azt találták, hogy szobahőmérsékleten végezve a reakciót jó termeléssel nyerték a **124a** áthidalt gyűrűs indol-származékot. Ezt az átalakulást úgy értelmezték, hogy első lépésben a **123a** cikloaddukt keletkezik, amely [3+3]-szigmatróp átrendeződéssel

alakul át a négygyűrűs indolvegyületté (**124a**). Ilyen típusú transzformációt megfigyeltek az analóg szerkezetű, izokinolin vázat tartalmazó ikerionok esetében is, amelyet részletesen a 3.2.1. fejezetben (ld. 24. oldal) már bemutattam.

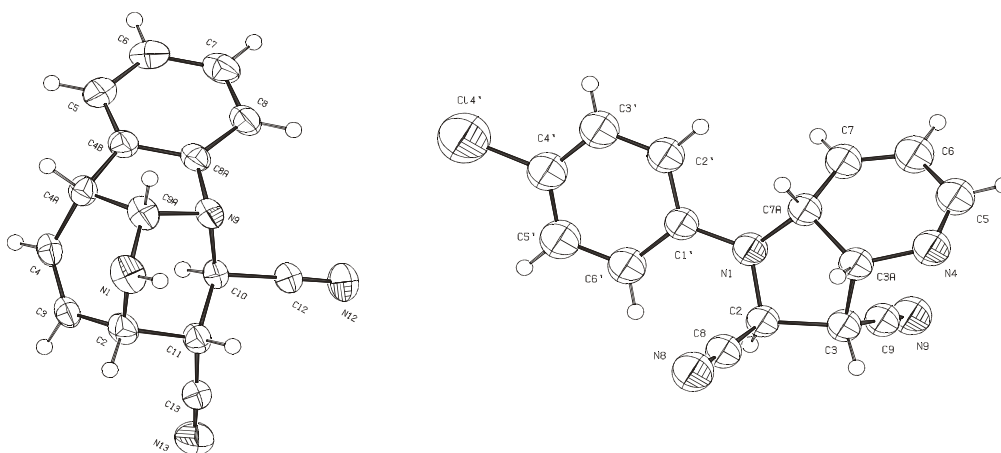
Eredeti célkitűzésünknek megfelelően azt kívántuk megvizsgálni, hogy vajon a cikloaddíció során megfigyelhető-e a korábban kéntartalmú ikerionoknál tapasztalt átrendeződés. Megismételve az irodalomban közölt kísérletet, valóban esetünkben is, a fenil-szubsztituált ikerionból (**122a**) fumaronitrillel csak az áthidalt gyűrűs indolszármazék (**124a**) keletkezett szobahőmérsékleten, amelynek szerkezetét az NMR vizsgálaton túl röntgendiffrakcióval is meghatároztuk (15. ábra). Ugyanakkor a p-klór-fenilcsoportot tartalmazó ikerionból (**122b**) sikerült kristályosan izolálni a **123b** cikloadduktot. Amennyiben e cikloaddukt (**123b**) oldatát állni hagytuk szobahőmérsékleten ismét csak az áthidalt gyűrűs vegyületté (**124b**) történő átalakulást figyeltük meg.



Arra gondoltunk, hogy a reakciókörülmények megváltoztatásával elérhetjük azt, hogy mind az ikerionból, mind a cikloadduktból kiindulva kimutatni és izolálni is tudjuk az átizomerizálódott vegyületet. E célból két kísérletet végeztünk el: egyrészt a **122b** ikerion és a fumaronitril toluolos oldatát forraltuk, másrészt a **123b** cikloadduktot forró toluolhoz adtuk hozzá. Mindkét úton azt tapasztaltuk, hogy a reakcióelegyben a **124b** indolszármazék mellett jelen van az átrendeződött pirrolo-piridin-származék **125b** is. A két kísérletben a termékek aránya eltért egymástól, az első esetben 1:1 arányban, míg a másodikban 1:2 arányban keletkezett a **124b** és **125b** vegyület. A reakcióelegyből izolált

125b származék szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy az átrendeződés ebben az esetben is sztereoszelektíven játszódott le, azaz a kondenzáló pirrol és piridingyűrű *cisz* kapcsolatban van. Ezt a szerkezetet a röntgenkristallográfiával elvégzett vizsgálat is alátámasztotta (15. ábra).

Ezzel a kísérletsorozattal választ kaptunk arra a kérdésre, hogy a gyűrűátrendeződési folyamat végbemegy abban az esetben is, amikor a piridinium-*N*-arilimid ikerion nem tartalmaz tioaril-szubsztituenst. Ez további alátámasztást nyújtott arra vonatkozóan, hogy az átalakulás során az a reakciómechanizmus, amelyben a kénatom szomszédcsoport részvételét tételeztük fel (C-út), valószínűtlen.



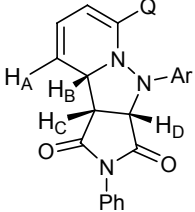
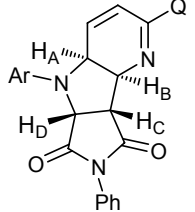
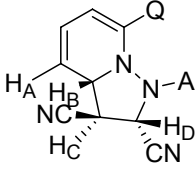
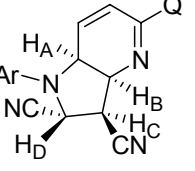
15. ábra. A **124a** áthidalt gyűrűs indol-származék és a **125b** pirrolo-piridin ORTEP diagrammjai

A cikloadduktok és az átrendeződött vegyületek szerkezetvizsgálatára elsősorban NMR spektroszkópiai méréseket használtuk fel: az ötagú gyűrűkben az sp^3 szénatomokhoz tartozó hidrogénatomok egymáshoz viszonyított térbeli helyzetét NOE mérésekkel és a kapcsolási állandók meghatározásával végeztük. A szomszédos (vicinális) helyzetű hidrogénatomok közti csatolási állandókra váratlan értékek adódtak.

A csatolási állandó értékeit tüntettem fel a következő, 4. táblázatban egyrészt az *N*-fenilmaleinimiddel kapott cikloaddukt (**70a**) és az átrendeződött vegyület (**121a**) esetében, másrészt a fumaronitrillel végzett átalakítás során izolált **118a**, valamint a piridingyűrűn tioaril-szubsztituenst nem tartalmazó vegyülepár a **123b** és **125b** esetében. A szóban forgó hidrogénatomokat az összehasonlíthatóság kedvéért nagy betűkkel jelöltem meg. A csatolási állandók összevetéséből; jól látható, hogy a **70a** és **121a** vegyület-pároknál nincs lényeges különbség a *cisz* és a *transz* helyzetű hidrogénatomok csatolási állandói között

(pl. H_B és H_C között), a **118a** és **125b** esetében pedig a *cisz* helyzetben levő H_A és H_B atomok között a csatolási állandó értéke nagyobb (10 Hz). A csatolási állandók számszerű értékénél figyelembe kell venni, hogy a molekulákban merev öt és hattagú gyűrűkapcsolat valósul meg. Említésre méltó az a tapasztalat is, hogy néhány esetben kismértékű NOE effektus volt tapasztalható a *transz* helyzetben levő protonok között is.

4. Táblázat. A csatolási állandók összehasonlítása a cikloadduktok (**70a**, **123b**) és az átizomerizálódott **121a**, **118a** és **125b** vegyületek esetében.

			
Vegyület	$J(\text{Hz})$	Vegyület	$J(\text{Hz})$
Q = SR			
70a	$J_{AB} = 5.0$ $J_{BC} = 7.5$ $J_{DC} = 8.0$	121a	$J_{AB} = 7.8$ $J_{BC} = 6.0$ $J_{DC} = 8.0$
			
Vegyület	$J(\text{Hz})$	Vegyület	$J(\text{Hz})$
Q = SR			
		118a	$J_{AB} = 10$ $J_{BC} = 7.0$ $J_{DC} = 2.0$
Q = H			
123b	$J_{AB} = 4.7$ $J_{BC} = 9.1$ $J_{DC} = 7.0$	125b	$J_{AB} = 10.5$ $J_{BC} = 7.0$ $J_{DC} = 2.5$

Az itt leírt eredményeinket összefoglalva megállapítható, hogy a gyűrűtranszformációval végzett átalakítások nemcsak új gyűrűrendszerek kiépítésére szolgáltak, hanem elméleti szempontból is érdekes átalakulások vizsgálatára adtak lehetőséget. Az átizomerizálódás mechanizmusának részletes vizsgálata alapján a folyamatra az [1,5]-szigmatróp átrendeződéssel lejártszódo reakcióutat javasoljuk.

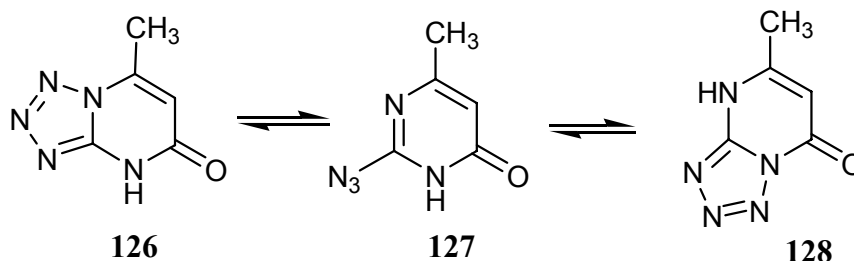
5. Vegyértékizomerizációval nyert kondenzált rendszerek

A „vegyértékizomerizáció” néven a szakirodalom olyan folyamatokat jelöl, amelyben a molekulán belül egy új σ -kötés jön létre vagy szűnik meg amellett, hogy az összes többi atom konnektivitása változatlan marad. Ez szükségszerűen gyűrűfelnyílással, illetve gyűrűzáródással megy végbe. Rendkívül sok irodalmi példa ismert az ilyen típusú izomerizációs folyamatokra, ezért e helyen csak olyan vegyértékizomerizációs reakciókat vizsgálunk, amelyek során a megszűnő ill. létrejövő kötéssel heteroaromás gyűrű keletkezik ill. bomlik fel. A leggyakrabban vizsgált ilyen típusú vegyértékizomerizációk 1,5-dipoláris ciklizációval mennek végbe, és ennek megfelelően az új heteroaromás gyűrű általában öttagú.

5.1. Irodalmi áttekintés

A vegyértékizomerizáció folyamatának bemutatására olyan példákat választottam az irodalomból, amelyekben több nitrogénatomot tartalmazó gyűrűs vegyületből egyensúlyban egy nyíltláncú intermedieren keresztül egy másik kondenzációs típusú molekula jön létre, ily módon két vegyértékizomerizáció (felnyílás majd gyűrűzáródás) egymást követi.

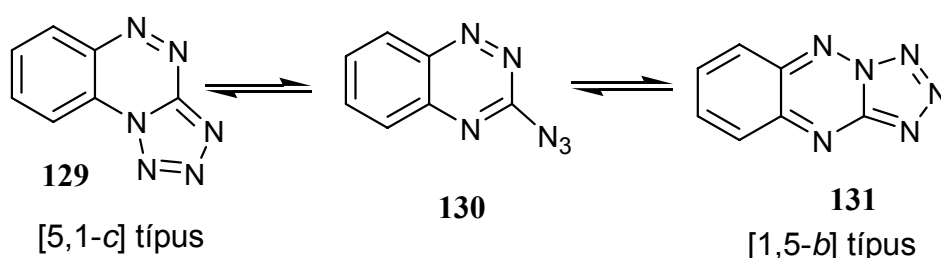
A tetrazollal kondenzált gyűrűrendszerekben a vegyértékizomerizáció az azid-tetrazol egyensúlyi átalakuláson keresztül oly módon valósul meg, hogy az azidcsoport egy másik atomhoz kapcsolódik, így alakítva ki az eredeti gyűrűrendszerrel izomer szerkezetű származékot. A kétgyűrűs 7-metiltetrazolo[1,5-*a*]pirimidinon (**126**) esetében a **127** azid-származékból keletkezik az izomer szerkezetű 5-metiltetrazolo[1,5-*a*]pirimidinon (**128**). Erre az átalakulásra vonatkozóan kinetikai adatokat is közöltek⁸².



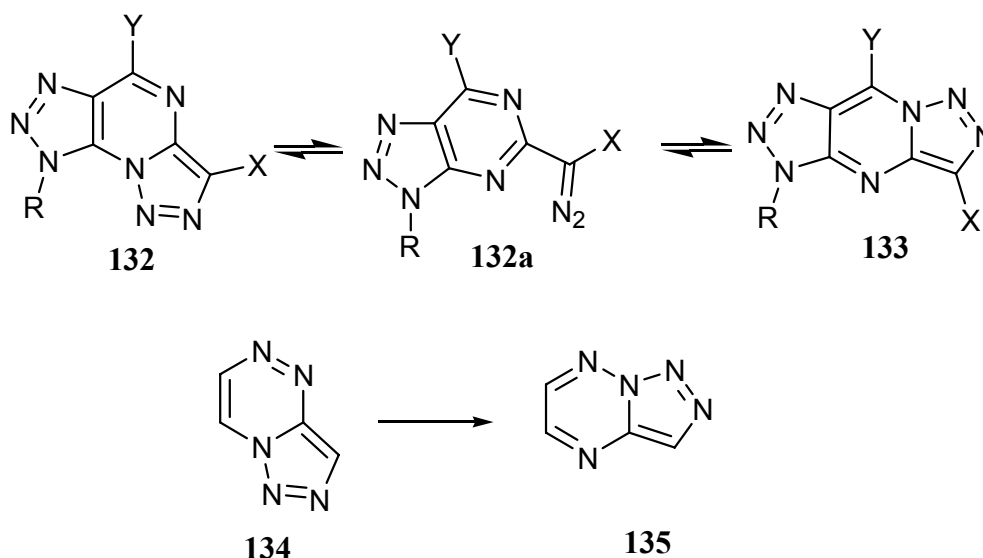
$$\Delta S^\ddagger = +2.4 \text{ eu}$$

$$\Delta H^\ddagger = 24.8 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Egy háromgyűrűs tetrazol-származék – a tetrazolo-benzo[1,2,4]-triazin – átalakulásának vizsgálata kutatócsoportunk korábbi eredményéhez kapcsolódik⁸³: az anguláris [5,1-*c*] kondenzációs típusú tetrazolvegyület (**129**) egyensúlyi folyamatokon keresztül a **131** lineárisan kondenzált [1,5-*b*] gyűrűrendszerre alakul a **130** nyitott azid-származékon keresztül. Ezt a hármas egyensúlyt oldatban ki lehetett mutatni, s később spanyol szerzők NMR vizsgálata kimutatta⁸⁴, hogy a három vegyület relatív mennyisége az elegyben nagymértékben függ az oldószer sajátságától és a molekulán elhelyezkedő szubsztituensektől is.



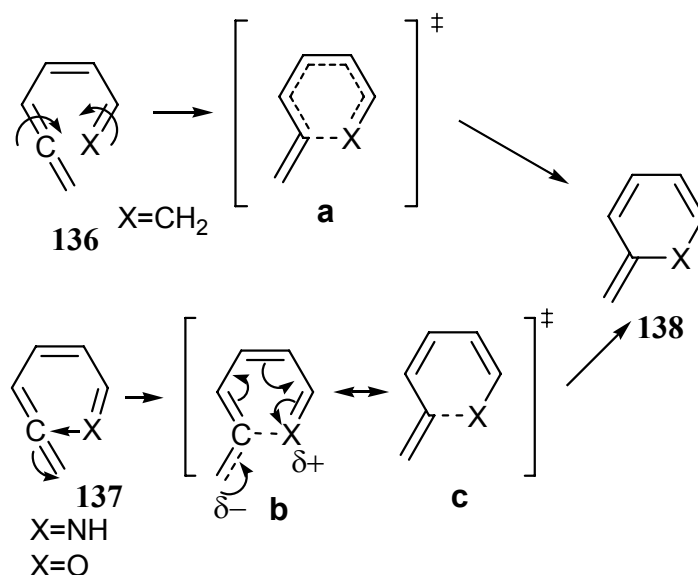
Triazolgyűrűt tartalmazó vegyületek esetében is közöltek vegyértékizomerizációs átalakulást⁸⁵, például a bisz-triazolo-pirimidinek körében: a **132** angulárisan kondenzált származék bázikus körülmények közt a **133** lineáris gyűrűvázat tartalmazó vegyületté alakult a nyitott diazocsoportot tartalmazó molekulán (**132a**) keresztül. Ebben az esetben az egyensúlyi reakcióelegyben spektroszkópiai módszerekkel ki tudták mutatni a nyitott diazo-forma létezését. Amennyiben a hattagú gyűrű egy további nitrogénatomot tartalmazott, azaz egy triazolo-triazin-származék (**134**) esetét vizsgálták⁸⁶, a reakció spontán lejátszódását tapasztalták, és a **135** gyűrűs termék képződött.



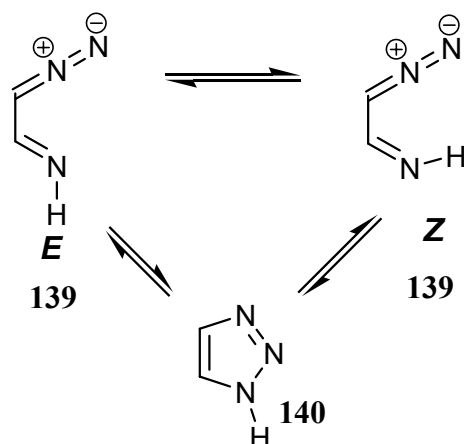
Az 1,5-dipoláris ciklizációt a szakirodalom korábban elektrociklizációként értelmezte. Legújabb vizsgálatok azonban arra az eredményre vezettek, hogy a periciklusos átalakulásokra jellemző szinkron mechanizmus nem valósul meg, és az ilyen reakciókra a pszeudo-periciklusos reakció fogalmat vezették be. A „pszeudo-periciklusos reakció” kifejezést az irodalom az olyan periciklusos folyamatokra értelmezi, amelyekben azt feltételezik, hogy nincs ciklusos pályaátfedés az átmeneti állapotban. Elsőként 1976-ban Lemal javasolta⁸⁷ ezt az elnevezést, és azóta az utolsó 5-10 évben publikációk sokasága jelent meg e témában. Birney és munkatársai közleményeikben^{88,89} számos példát mutatnak be termikusan lejátszódó pszeudo-periciklusos folyamatokra, amelyek között cikloaddícióval, szigmatróp átrendeződéssel és elektrociklizációval végbemenő átalakulások szerepelnek. A pszeudo-periciklusos reakciókat három tulajdonsággal jellemezték: a) a reakció aktiválási energiája kicsi; b) az átmeneti állapot planáris szerkezetű; c) független a reakcióban részt vevő elektronok számától a pályaszimmetria megmaradása elvének szempontjából.

Spanyol szerzők közleménye egy érdekes összehasonlítást mutat be⁹⁰ az elektrociklizációs folyamatok periciklusos, illetve pszeudo-periciklusos végbemenetelére: kvantumkémiai számításokkal (*ab initio* és DFT –density functional theory–) vizsgálták a csak szénatomokat tartalmazó heptatetraén (**136**) elektrociklizációs gyűrűzárását és a heteroatomot (nitrogén, illetve oxigénatomot) tartalmazó analóg vegyület (**137**) hasonló átalakulását. A számítások alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a **136** heptatetraén periciklusos reakciója klasszikus elektrociklizációs úton diszrotációval az **a** átmeneti állapoton keresztül játszódik le, és a hattagú, exo-kettőskötést tartalmazó ciklohexatrién-

származék (**138**) keletkezik. Ezzel szemben a heteroatomot tartalmazó ($X=NH$, ill. O) molekulák (**137**) esetén a heteroatom magános elektronpárjának nukleofil addíciója következtében **b** és **c** átmeneti állapoton keresztül zajlik le a folyamat, azaz pseudo-periciklusos reakciómechanizmus valósul meg. Erre a következtetésre az átmeneti állapot reakciókoordináta függvényében számított összes paraméterének (geometriai, elektronos, pálya és mágneses tulajdonságok) analízise során jutottak.



A közelmúltban számos közlemény jelent meg, amelyekben az 1,5-elektrociklizációs folyamatok lejátszódására a pseudo-periciklusos reakciómechanizmust javasolják. A grazi egyetemen Kappe és munkatársai⁹¹ az iminodiazometán→triazol átalakulásra végeztek kvantumkémiai számításokat. Az iminodiazometán típusú származékokról (**139**) ismert⁹², hogy nagyon reaktív vegyületek, amelyek 1,5-ciklizációs folyamatban egyensúlyban vannak, illetve spontán átalakulnak a gyűrűzárt triazollá (**140**). Csak olyan esetben izolálták az iminodiazometán-származékot tiszta formában, amikor az imino nitrogénatom erősen elektronszívó-szubsztituenst (pl. N-ciano) tartalmazott⁹³, ekkor oldatban az *E* és *Z* geometriai izomerek jelenlétét is kimutatták.



A kvantumkémiai számításokat mindkét izomer átalakulására – az *E*-**139** és a *Z*-**139** – elvégezték. Az átmeneti állapotokra vonatkozó adatok összehasonlításából kitűnt, hogy az *E*-**139** → **140** átalakulás átmeneti állapotának szerkezete teljesen síkalkatú, megerősítve a gyűrűzáródás pszeudo-periciklusos karakterét. Ebben a síkban lejátszódó iminodiazometán→triazol átalakulásban az *E*-konfigurációjú iminocsoport nitrogénatomjának magános elektronpárja a diazocsoport felé mutat. A számítások a másik geometriai izomerből kiindulva a *Z*-**139** → **140** átalakulásra azt mutatták, hogy az átmeneti állapot geometriája nem síkalkatú, amely a konvencionális elektro ciklizációs folyamattal lejátszódó mechanizmusra jellemző. A gyűrűzáráshoz ebben az esetben az iminocsoport rotációjára van szükség. Összehasonlítva a két geometriai izomerből kiinduló gyűrűzárásra számított aktiválási energiákat azt találták, hogy a *Z*-**139** → **140** folyamatra – periciklusos reakció – kétszer akkora érték adódott, mint a másik, az *E*-**139** → **140** átalakulásra – a pszeudo-periciklusos folyamatra. Ez jó egyezésben van a pszeudo-periciklusos reakció korábbi jellemzésével.

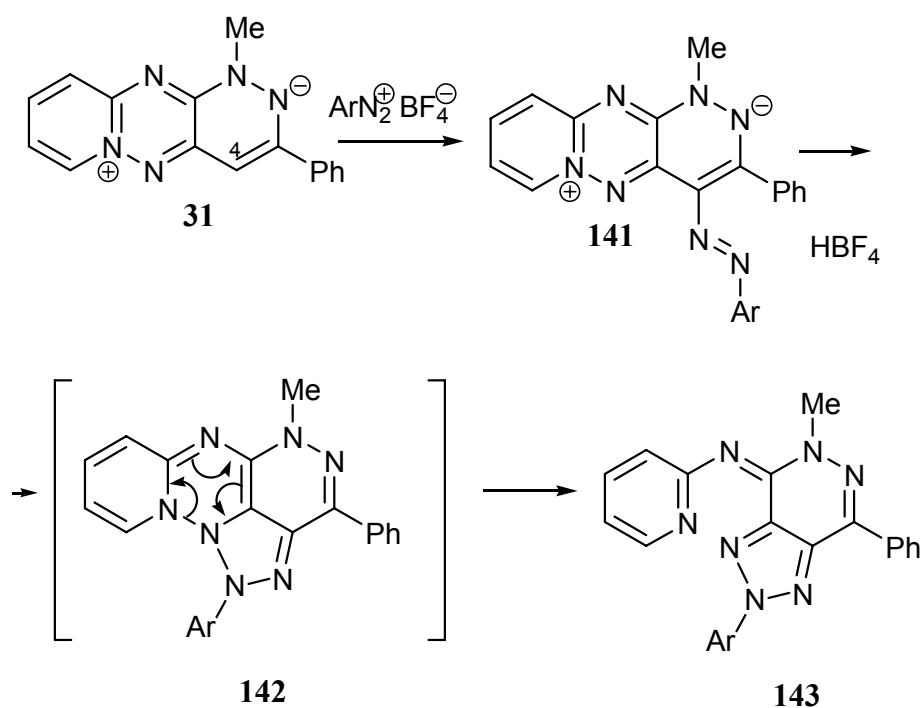
5.2. Saját eredmények

Az új heteroaromás gyűrűvázakkal kapcsolatos kutatómunkánk legutóbbi időszakában több ízben is észleltünk olyan ciklizációt, melyek vegyértékizomerizáción keresztül mennek végbe. Az alábbiakban három ilyen eredmény: egy triazingyűrű felnyílásával, valamint kétféle, triazolgyűrű átalakulásával kapcsolatos munka ismertetésére kerül sor.

5.2.1. Egy heteroaromás ikerion vegyértékizomerizációja

A gyűrűtranszformációval nyert **31** heteroaromás ikerion átalakításával már egy korábbi (2.2) fejezetben foglalkoztunk. Emellett egy újabb átalakítását is vizsgáltuk: az aril-diazóniumsókkal végzett kísérleteink során⁹⁴ (Függelék 9) kimutattuk, hogy vegyértékizomerizációs folyamat is lezajlik.

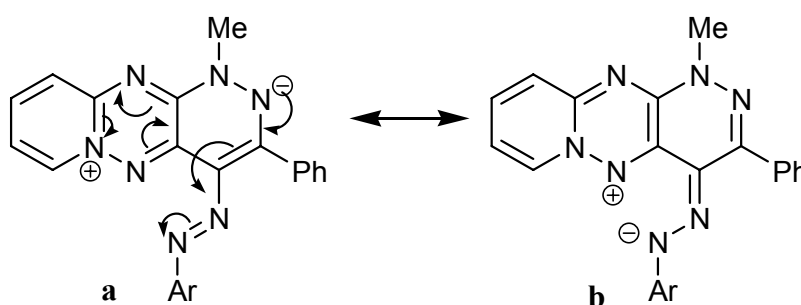
E vegyület (**31**) diklórmétános oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtuk az aril-diazónium-fluoroborát (Ar= 4-Cl-fenil, 4-nitro-fenil, 4-metoxi-fenil) acetonitriles oldatát, ekkor a reakcióelegy eredeti zöld színe mélyvörösre változott, és éter hozzáadásakor vörös színű kristályok váltak ki. A termék szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy azokapcsolási reakció játszódott le a gyűrű 4-es helyzetében, és az izolált vegyület az azovegyület hidrogénfluoroborát sója (**141**).



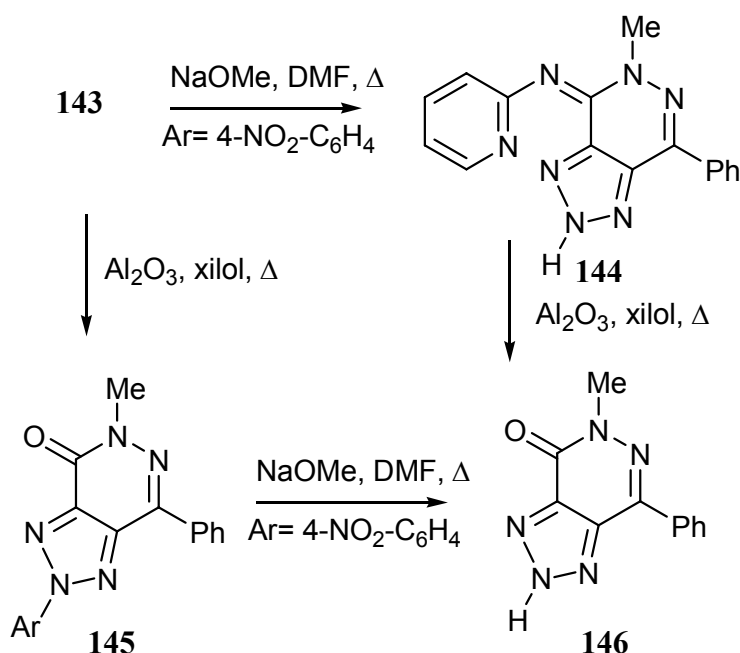
Bázissal történő kezeléskor ill. a só szilárd formában történő állása közben azonban alapvető átalakulást észleltünk: a vörös színű kristály sárgává változott át. Az NMR vizsgálatok alapján nem tudtunk egyértelműen állást foglalni az izolált vegyület szerkezetére vonatkozóan, így mindkét molekula (**142** és **143**) keletkezését tekintetbe vettük. Szemiempirikus (PM3) számításokat is végeztünk, és a képződéshő értékek összehasonlítása azt mutatta, hogy a felnyílt forma (**143**) képződése mintegy 44 kcal mol^{-1}

értékkel kedvezményezettebb. Végül a röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározás egyértelműen mutatta, hogy valóban a **143** nyitott származék keletkezett.

Később az ^1H - ^{15}N HMBC NMR mérési módszer alkalmazása is egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott az **143** molekula képződésére⁹⁵. A szerkezetmeghatározás azon a kísérleti tényen alapult, hogy a proton és nitrogénatomok közötti csatolás alapján lehetőség van olyan nitrogénatomok kémiai eltolódásának meghatározására, amelyek 2, 3 ill. 4 kötés távolságra vannak az adott hidrogénatomtól. E módszer egyértelműen kimutatta, hogy piridin-*N*-atom nem kapcsolódik a triazolgyűrűhöz, azaz a **142** szerkezet kizárható.



A vegyértékizomerizáció folyamata a következőképpen értelmezhető: az ikerionos azovegyületben a mezomer határszerkezetei alapján a kapcsolódó nitrogénatomokon parciális pozitív, illetve negatív töltés jelenik meg (az ábrán csak két mezomer határszerkezetet **a** és **b** ábrázoltunk), amely az **142** intermedier kialakulásához vezet, majd 3 elektronpár elmozdulásával, a N-N kötés hasadása után a piridingyűrű aromatizálódásával keletkezik a triazolo-piridazin vázat tartalmazó származék (**143**).



A **143** triazolo-piridazin-származék átalakításai lehetőséget nyújtottak arra, hogy egyszerű kémiai reakciókkal új származékok szintézisét valósítsuk meg. Így pl. a *para*-nitrofenilcsoportot tartalmazó vegyületben nátrium-metoxiddal *ipso*-szubsztitúcióval a triazolgyűrűn szubsztituenst nem tartalmazó származék (**144**) keletkezett. Minthogy a piridingyűrű C=N kettőskötéssel kapcsolódik a piridazingyűrűhöz, hidrolízissel a **145** és **146** piridazinon-származékok is könnyen képződtek.

5.2.2. Triazolo-benzo-triazin váz vegyértékizomerizációja FVP körülmények között

Az új vegyületek szintézise és új reakcióutak, átalakítások megvalósítására manapság olyan technikák is elterjedtek, amelyek nem a szokványos reakciókörülményeket alkalmazzák. Ezek közé tartozik az ún. „Flash Vacuum Pyrolysis”, melynek rövidítése az irodalomban FVP (a dolgozatban én is ezt a rövidítést alkalmazom). A módszer lényege, hogy magas hőmérsékleten, vákuumban a vegyületek gázfázisban történő reakcióját vizsgálják. Erre a célra speciális berendezést használnak, amelyben a hőmérséklet kontrollált szabályozására és a vákuum-rendszer kiépítésére van szükség.

Az FVP technika alkalmazásakor olyan átalakulások megfigyelésére nyílik lehetőség, amelyekre normál körülmények közt végzett szerves kémia szintézisek alkalmazásakor nincs mód. A speciális technika kiépítése és működtetése miatt csak néhány

kutatócsoportban foglalkoznak preparatív célra is alkalmas berendezés működtetésével. Az FVP fokozatos elterjedését mutatja egy nemrég megjelent összefoglaló közlemény⁹⁶ és egy analitikai célra szolgáló berendezés kereskedelmi forgalmazása is. A vizsgált vegyülettípusok közé elsősorban olyan molekulák tartoznak – főként preparatív célra – amelyekben mód van gázfázisban szén-monoxid, szén-dioxid, illetve nitrogén-molekula kihasadására, reaktív intermedierek keletkezére, amelyek továbbalakulása új reakcióutak megfigyelését, és új vegyületek keletkezését eredményezi.

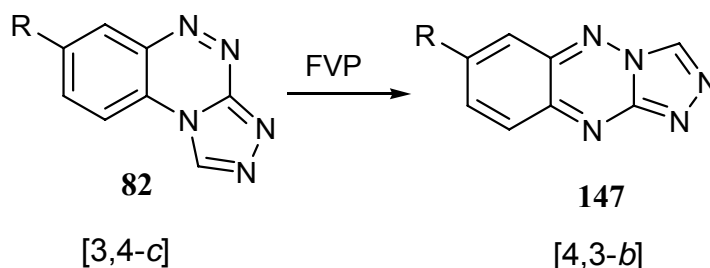
A kutatómunkánk során számos olyan vegyületcsalád szintézisét valósítottuk meg, amelyekben mód kínálkozhat pl. nitrogén-molekula kihasadására. Ez szolgáltatott alapot arra, hogy e speciális reakciókörülmény alkalmazásának lehetőségét is számba vegyük. Öttagú gyűrűben N=N kettőskötést tartalmazó vegyületek FVP körülmények közt lejátszódó átalakulására az irodalomban számos példa ismert: így pl. pirazolok⁹⁷, tiadiazolok⁹⁸, triazolok⁹⁹ és tetrazolok¹⁰⁰ reakcióit vizsgálták. Hattagú nitrogéntartalmú heterociklusok közül – 1,2,3-triazinok, 1,2,4-triazinok és benzológjaik – hasonló reakciókészségének tanulmányozására korábban csak néhány adat volt ismeretes¹⁰¹. Egy argentin kutatócsoporttal együttműködve korábban három 1,2,4-benzotriazin-származék FVP körülmények közt lejátszódó átalakulását tanulmányoztuk¹⁰².

E kutatósorozat folytatásaként¹⁰³ olyan modellvegyületet választottunk, amelyben mind a hattagú gyűrű, mind az öttagú gyűrű tartalmaz N=N kettőskötést: e vegyületcsalád a triazolo-benzo-triazin (**82**), amelynek egy másirányú reakciókészségét a 3.2.2.2. fejezetben mutattam be.

Az FVP körülmények közt – 450 és 600 °C között – végzett kísérletek (Függelék 19) váratlan módon azt mutatták, hogy az angulárisan kondenzált vegyületből (**82a-d**) nem ment végbe nitrogén-elimináció. Ehelyett egy aromás összetételű hasonló származék, feltételezés szerint a lineáris háromgyűrűs rendszer (**147a-d**) keletkezett. Magasabb hőmérsékleten fragmentációs termékek pl. benzonitril-származékok keletkezése is megfigyelhető volt.

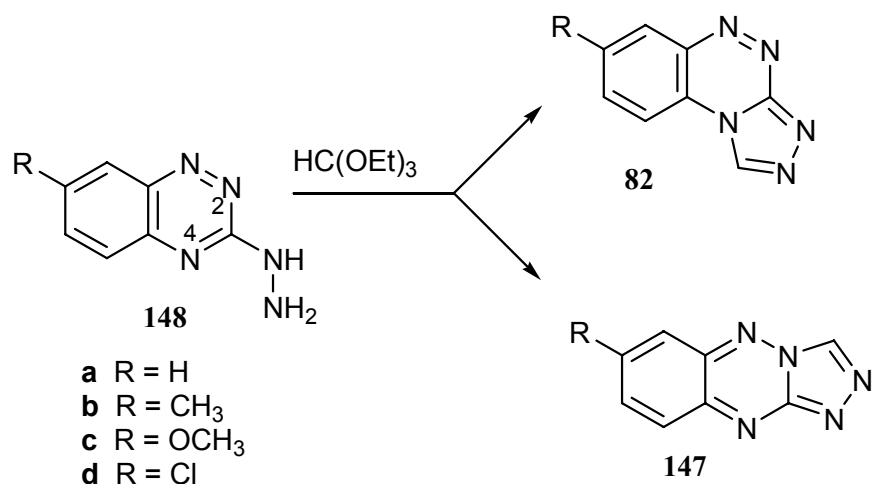
Különböző hőmérsékleten végezve a kísérletet az izolált termékelegyben a komponensek arányát NMR mérésekkel lehetett meghatározni, mivel a két gyűrűrendszerre jellemző jelcsoportok jól elkülönülve jelentek meg. Az így kapott százalékos adatokat

82a,b→**147a,b** vegyülepárookra a 5. táblázat tartalmazza. Ebből az adatsorból kitűnik, hogy a hőmérséklet emelésével a lineáris termék aránya (**147a,b**) növekszik, és eléri a 30% körüli értéket is.



5. Táblázat: a 82a és 82b FVP reakciója			
T (°C)		% 82	% 147
450	82a	95,3	4,7
	82b	94,2	5,8
500	82a	82,5	17,5
	82b	82,4	17,6
550	82a	72,7	27,3
	82b	69,5	30,5
575	82a	72,7	27,3
	82b	62,5	37,5
600	82a	79,2	20,8
	82b	64,9	35,1

Az FVP kísérletek és a szerkezetvizsgálatok egyértelműen mutatták tehát, hogy amennyiben **147** keletkezett, akkor az anguláris triazolo[3,4-*c*]benzotriazinból a lineárisan kondenzált triazolo[4,3-*b*]benzotriazin jött létre. Szükségesnek látszott ezért a **147** szerkezet kísérleti igazolása. E célból megismételtük a **82**-t eredményező gyűrűzárási reakciót, amelyet az irodalmi eljárás alapján⁶⁰ 3-hidrazino-benzo[1,2,4]triazinból (**148**) trietilformiáttal végeztünk el. A **82** termék izolálása után visszamaradó reakcióelegyet alapos, többszöri kromatográfiás elválasztásnak vetettük alá, és izolálni tudtuk a **147** izomert is. A 6. táblázat adatai jól mutatják, hogy csak nagyon kis százalékban lehetett kinyerni ezt a vegyületet. Az ily módon preparatív úton izolált **147a-d** vegyületek szerkezetvizsgálatuk alapján minden fizikai sajátságuk (op., R_f , IR-, NMR-spektrumok) azonosak voltak az FVP körülmények között nyert származékokkal.



6. Táblázat: a 148a-d -ből kiinduló szintézisben a 82a-d és a 147a-d termelési adatai		
	82 (%)	147 (%)
A	78.0	3.9
B	70.6	2.9
C	86.1	1.8
D	78.0	3.4

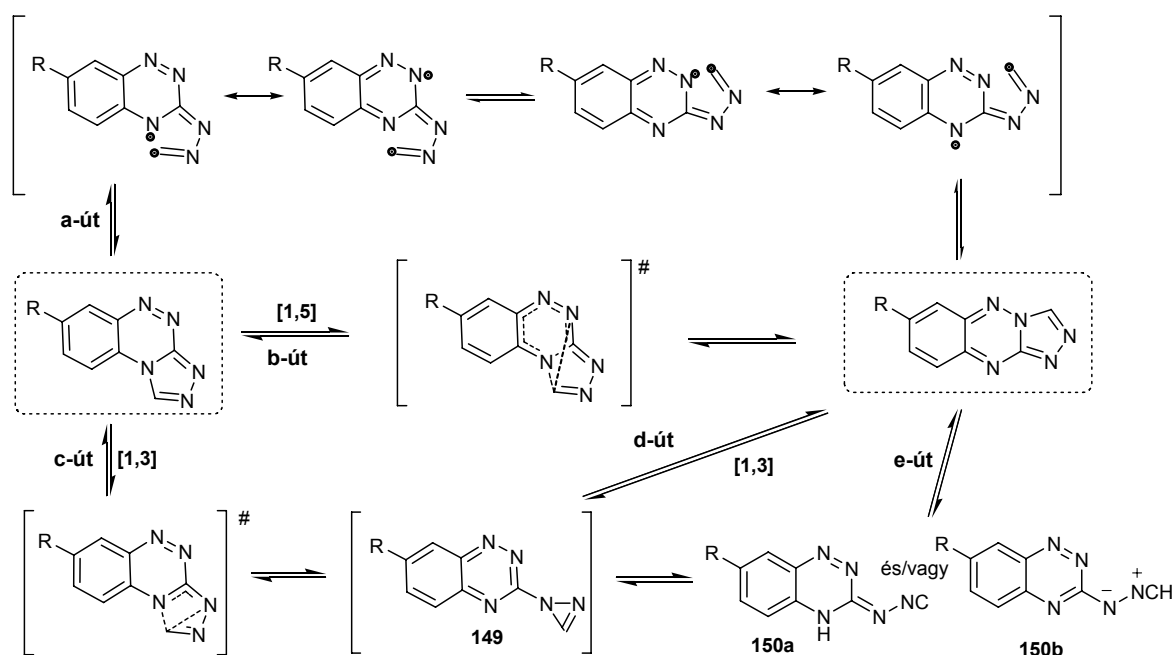
Valószínűsíthető, hogy a **147** keletkezése a **148**-ból kiinduló reakciónál annak tulajdonítható, hogy a gyűrűzárás nem teljesen regioszelektív, vagyis az N-4 részvételével lejátszódó főreakció mellett (kinetikus kontroll) nyomokban az N-2 is reakcióba lép. Ezzel szemben az a kísérleti megfigyelés, hogy az angulárisan kondenzált **82**-ből a **147** lineáris vegyület FVP körülmények közt közvetlenül keletkezett, felveti azt a kérdést, hogy vajon milyen mechanizmussal megy végbe ez az átalakulás.

Az FVP körülmények közt lejátszódó általunk vizsgált vegyértékizomerizáció mechanizmusára vonatkozó lehetséges reakcióutakat a 16. ábrán tüntettük fel:

a-út) gyökös mechanizmussal lejátszódó reakció

b-út) [1,5]-szigmatróp eltolódás, amelyhez a C-N parciális kettőskötés elforgása szükséges

c-út) [1,3]-szigmatróp eltolódás, gyűrűszűküléssel egy antiaromás diazirin (**149**) keletkezése, amely a **d**-úton szinkron lejátszódó [1,3]-szigmatróp eltolódással a végterméket eredményezi, vagy a felnyílt ionos szerkezetű **150a** vagy **150b** vegyületen keresztül vezet az **e**-úton ugyanehhez a vegyülethez.

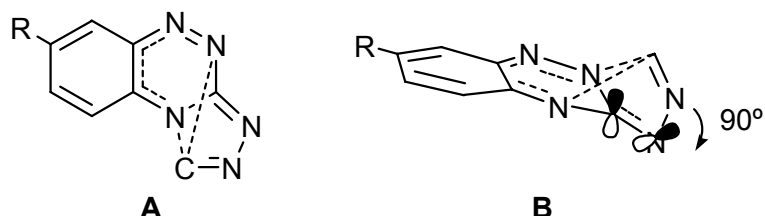


16. ábra. Az FVP körülmények közt lejátszódó vegyértékizomerizáció mechanizmusára javasolt reakcióutak.

A reakcióutak figyelembevételénél számításba kell venni azt a kísérleti tapasztalatot, hogy a jól definiált nyitott intermediereken keresztül lejátszódó folyamatok kinetikai paraméterei közül az aktiválási entrópiaváltozásra általában pozitív értékek adódnak. E fejezet irodalmi bevezetőjében a vegyértékizomerizációra bemutatott példák között szerepelt a **126**→**127**→**128** átalakulás, amely a tetrazolnak azid intermediereken keresztül lejátszódó átalakulása, és erre a folyamatra kinetikai adatot is közöltek: az aktiválási entrópiaváltozásra pozitív érték adódott ($\Delta S^\ddagger = +2.4 \text{ cal. deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ és $\Delta H^\ddagger = 24.8 \text{ kcal. mol}^{-1}$).

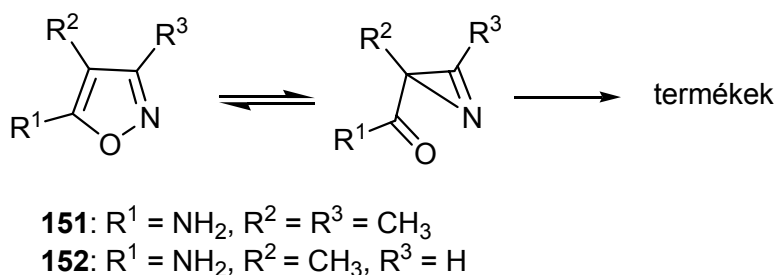
A reakciókinetikai paraméterek meghatározása tehát fontos információt szolgáltathat az átalakulás mechanizmusára vonatkozóan. Ezért kinetikai méréseket végeztünk az általunk vizsgált reakció esetére. A meghatározott reakciósebességi állandók és Arrhenius-paraméterek adatainak analízise azt a váratlan eredményt mutatta, hogy a folyamat aktiválási entrópiaváltozása negatív értékű (pl. $\Delta S^\ddagger = -18.2 \text{ cal. deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ a **82a** esetében). Ez azt jelenti, hogy a nyitott intermediereken keresztül lejátszódó mechanizmusok (**a**-út és **e**-út) kizárhatók. A **b**-út és a **c**-út szinkron („concerted”) reakcióutakat jelentenek, amelyek közül a **b**-út [1,5]szigmatróp eltolódást feltételez. Ez ugyan a Woodward-Hoffmann szabály szerint megengedett folyamat, azonban a triazolgyűrű C=N kettőskötésének

mintegy 90° -os elfordulására lenne szükség ahhoz, hogy az átmeneti állapotban az atomok az új kötés kialakulásához közel kerüljenek egymáshoz, ami gyakorlatilag lehetetlen. Ezt a szterikus helyzetet ábrázoltuk a 17. ábrán.



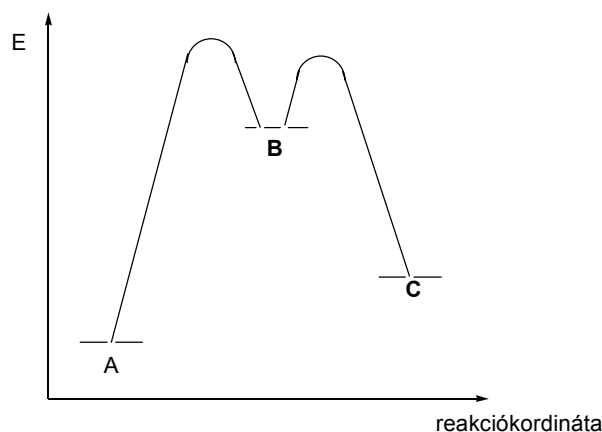
17. ábra. Az [1,5]-szigmatróp eltolódás szterikus helyzete: A és B

A reakciómechanizmusok közül a *c*-út megvalósulása a legvalószínűbb a következő megfontolás alapján: az [1,3]-szigmatróp eltolódással szinkron folyamatban keletkező diazirin intermedier (**149**) képződése a sebességhatározó lépése az átalakulásnak, amely a *d*-úton szintén [1,3]-szigmatróp eltolódással a végterméket eredményezi. A diazirin antiaromás szerkezettel rendelkezik, ez lehet az oka annak, hogy sem izolálni, sem detektálni nem lehet. Hasonló antiaromás szerkezettel rendelkező 1H-azirin intermedier keletkezését feltételezték az irodalomban triazolok reakciójában^{104,105}. Az izoxazolok (**151** és **152**) átalakulását FVP körülmények közt korábban tanulmányozták, és néhány esetben az azirin intermedier elég stabilnak mutatkozott ahhoz, hogy izolálni, illetve spektroszkópiai úton detektálni lehetett^{106,107}.



Megvizsgáltuk a reakció reverzibilitását is, s azt tapasztaltuk, hogy a lineáris vegyületből (**147b**) kiindulva ugyanolyan összetételű termékelegyhez jutottunk (480 °C-on **82b** 26.3 %, **147b** 73.7 %), mint az ellenkező kísérletben. Ez megerősíti a folyamat reverzibilis végbemenetelét, azaz a lineáris vegyületből ugyanazon az úton – diazirin intermedieren keresztül - keletkezik az anguláris izomer.

A reakciókoordináta függvényében a vegyértékizomerizáció folyamatát a 18. ábrán bemutatott kvalitatív energiaviszonyokkal jellemezzük – **A**: kiindulási anguláris izomer, **B**: diazirin intermedier, **C**: lineárisan kondenzált triazol.



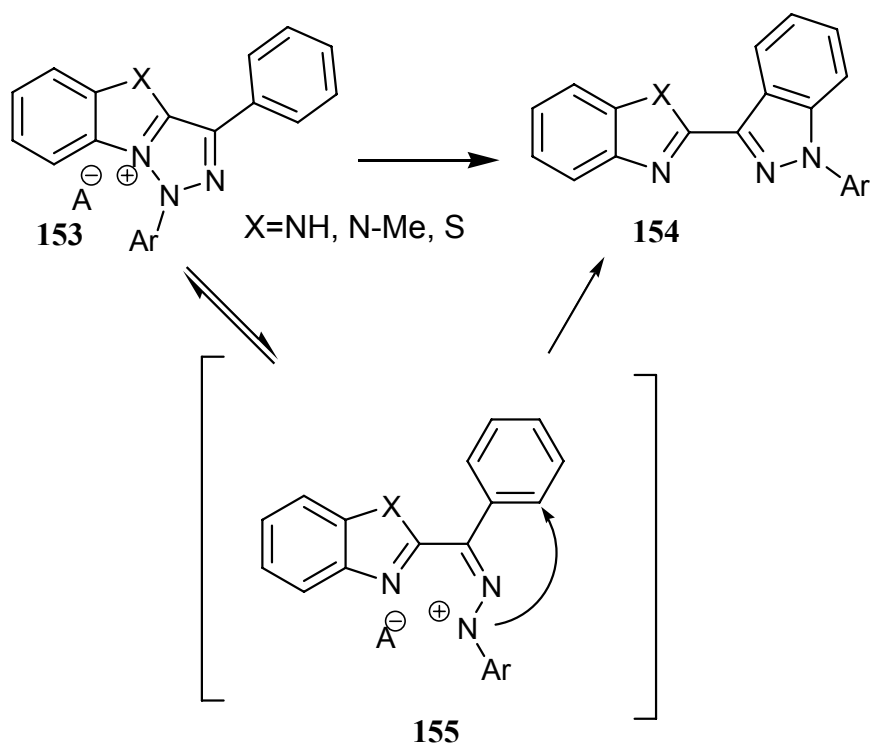
18. ábra. Az anguláris izomer (**A**) átalakulásának energetikaviszonya a reakciókoordináta függvényében, **B**: azirin intermedier, **C**: lineáris triazol

5.2.3. Egy triazolo-pirazíniumsó és pirazinil-hidrazon átalakulása

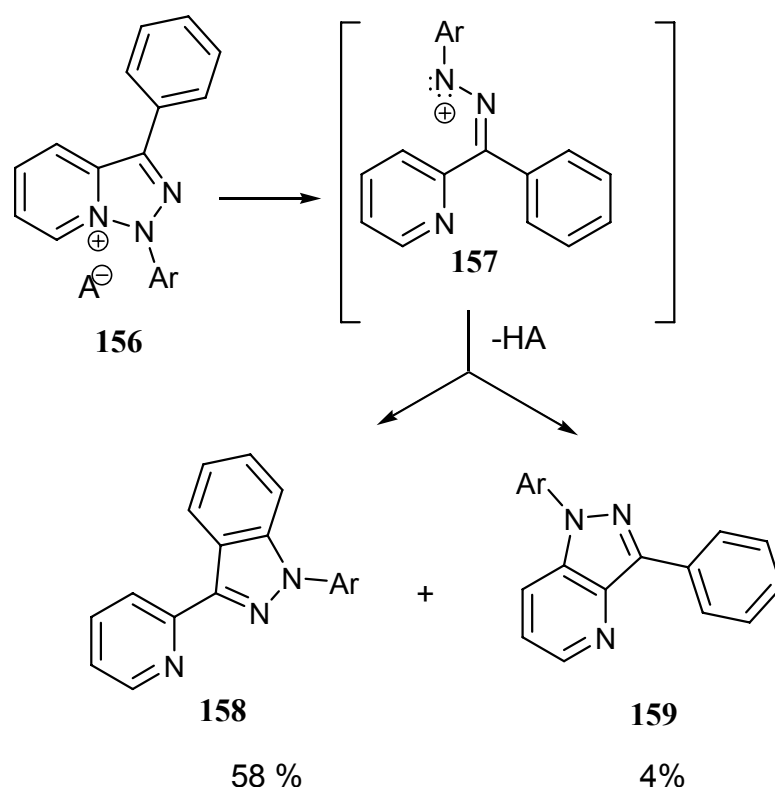
A vegyértékizomerizáció folyamatának egy lehetséges megvalósulása a pszeudopericiklusos úton történő átalakulás. Az eddig ismert irodalmi példákban⁹³ semleges gyűrűvázak (pl triazol→iminodiazometán) esetében mutattak ki egyensúlyi folyamaton keresztül végbemenő reakciókat. Kutatócsoportunk eredményei viszont azt mutatták, hogy hasonló átalakulások pozitív töltéssel rendelkező vázak esetén is megfigyelhetők. E kutatás közvetlen irodalmi előzményének tekinthető, korábban végzett átalakítások eredményeit is ez a fejezet tartalmazza, majd a saját vizsgálatok - egy triazolo-pirazíniumsó és pirazinil-hidrazon átalakulása – tárgyalása következik.

A többgyűrűs kondenzált triazóliumsók – triazolo-benzimidazol és triazolo-benzotriazol – reakciókészségének tanulmányozása során a következő átalakulást figyelték meg és közölték¹⁰⁸: a **153** szerkezetű triazóliumsó termikus átalakítása során jó termeléssel egy teljesen más gyűrűrendszert tartalmazó termék, a **154** indazolgyűrűt tartalmazó származék keletkezik. E vegyületek képződését csak a kiindulási triazóliumsó vázáinak átrendeződésével lehetett értelmezni: a folyamat kulcslépése a nitrogén-nitrogén kötés felhasadása, amely a **153** sóból vegyértékizomerizációval egyensúlyi folyamatban megy végbe, és a **155** nitrénium-

kationos intermediert eredményezi. Ezután a nitrénium-kationnak intramolekuláris elektrofil támadása a szomszédos fenilgyűrű *orto*-helyzetű szénatomján vezet az indazol-származékhoz (**154**).



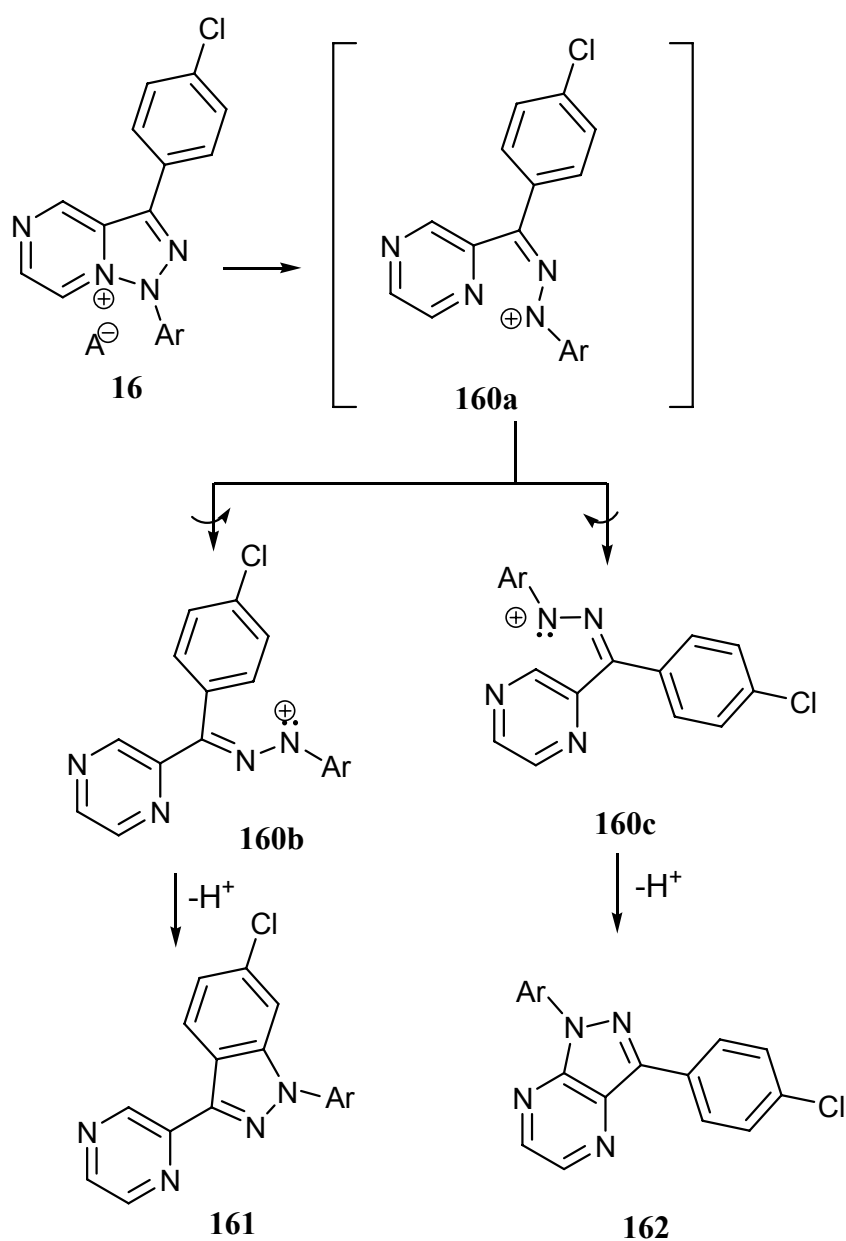
Vizsgálták a kétgyűrűs v-triazolo-piridiniumsó (**156**) termikus átalakítását is, és azt tapasztalták, hogy ebben az esetben is – jóval erélyesebb reakciókörülmények közt – végbemegy a korábban megfigyelt átalakulás azzal a különbséggel, hogy termékelegy keletkezett: a piridinil-indazol-származék (**158**) mellett a piridingyűrűre záródott pirazolo-piridin-vegyület (**159**) is képződött. Az intermedierként keletkező nitrénium kation (**157**) tehát kétféleképpen alakult tovább, fő folyamatként az elektrofil szubsztitúció a fenilgyűrűn játszódott le (izolált **158**: 58 %), emellett jóval kisebb mértékben (izolált **159**: 4 %) a piridingyűrű is reakcióba lépett.



Saját vizsgálatainkban a triazóliumsók fent vázolt reaktivitásának vizsgálatát a piridin egy aza analógjának esetére¹⁰⁹ (Függelék 10) is kiterjesztettük. Így a korábban már előállított, és a dolgozatban is bemutatott (ld. 7. oldal) pirazinnal kondenzált triazóliumsó (**16**) termikus átalakulását tanulmányoztuk. Azt tapasztaltuk, hogy hasonló reakciókörülményeket alkalmazva, mint a triazolo-piridin esetén (diklórbenzol 190 °C-on), rövidebb idő alatt (kb. 5 óra) a kiindulási vegyület teljesen átalakult. Ebben az esetben is termékelegy keletkezett, amely két komponenst tartalmazott. A termékek izolálása után a szerkezetvizsgálatuk azt mutatta, hogy pirazinil-indazol (**161**) és pirazolo-pirazin-származékok (**162**) keletkeztek, azaz első pillantásra a triazolopiridiniumsónál tapasztalt átalakulás analógiájára ment végbe a folyamat.

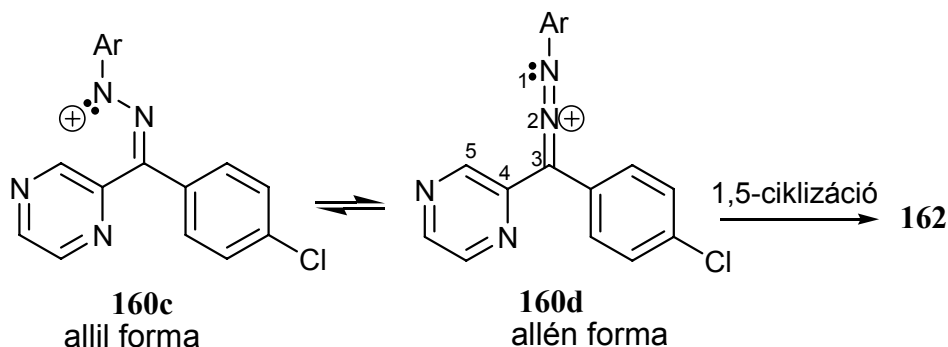
Egy lényeges szempontból azonban – a két termék arányában – eltért az eredmény a korábbi megfigyeléstől. A termékek aránya ugyanis a pirazin-származéknál 7:3 (**161:162**) volt, míg a piridin esetében ez a termékarány 9:1-nek (**158:159**) adódott. Ez azt jelenti, hogy a pirazingyűrűre zárt termék lényegesen nagyobb arányban keletkezett, mint a piridin esetében. Ez azért volt meglepő, mert a nitrénium-kation intermedier (**160**) továbbalakulásakor – hasonlóan, mint az előzőleg bemutatott piridin analógnál – elektrofil szubsztitúciót tételeztünk fel, és a termékarányok összehasonlításából arra

következtethetnénk, hogy a pirazingyűrűn való elektrofil támadás könnyebben játszódna le (**160c**→**162**), mint a piridin esetében. Ez a feltételezés ellentétes a pirazin-származékokon lejátszódó elektrofil szubsztitúciós reakciókészséggel, ugyanis irodalmi adatok alapján ismert¹¹⁰, hogy a pirazinoknál ilyen átalakítások csak sokkal drasztikusabb reakciókörülmények közt, nehezebben mennek végbe, mint a piridin-vegyületek esetén.



Mindezek alapján az átalakulás mechanizmusára nézve a nitrénium-kation intermedierek (**160c**) egy más típusú reakciókészségét kellett számba vennünk. Amennyiben feltételezzük, hogy a triazóliumsóból nitrogén-nitrogén kötés hasadásával keletkező nitrénium-kation hajlított-formája (allil-forma **160c**) egyensúlyban van a kumulált kettőskötést tartalmazó 1,2-diaza-allénium szerkezettel rendelkező izomerrel (allén-forma

160d), felmerül az a lehetőség, hogy a pirazingyűrű kettőskötése és a diaza-allénium rész között periciklusos reakció zajlik le. Figyelembe véve e folyamat hasonlóságát az irodalmi részben tárgyalt (v.ö. 67. oldal) pszeudo-periciklusos reakcióval⁹¹, esetünkben is számításba kell venni a reakciómechanizmus eszerint történő végbemenetelét.



Az irodalomban Jochims és munkatársai a közelmúlban megjelent közleményeikben¹¹¹⁻¹¹⁴ viszonylag stabil diaza-allénium sók elállításáról és spektroszkópai azonosításukról számoltak be. E reaktív vegyületek vizsgálatakor azt találták, hogy megfelelő dipolarofilekkel mind periciklusos reakcióban, mind többlépéses cikloaddíciónak részt vesznek.

Ezek az irodalmi példák is megerősítik azt a feltételezésünket, hogy az általunk tapasztalt átalakulás során egy diazaallénium típusú intermedier képződésén keresztül pszeudo-periciklusos folyamatban történik a pirazolo-pirazin keletkezése.

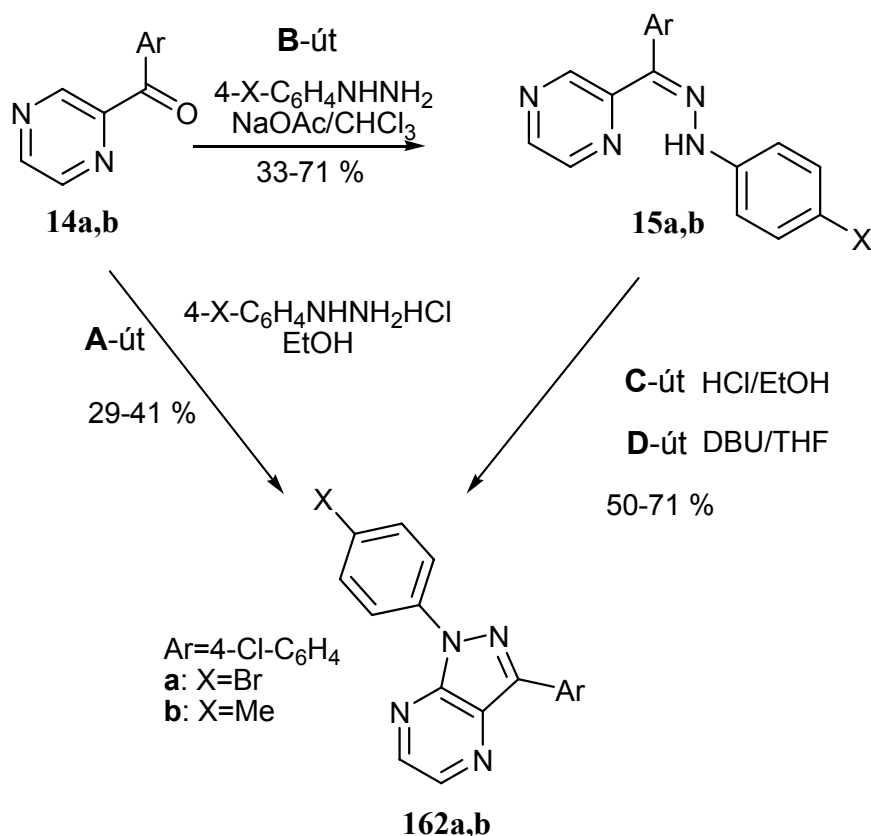
A triazóliumsó vegyértékizomerizációs felnyílásának vizsgálata során egy váratlan átalakulást is észleltünk¹¹⁵ abban az esetben, amikor a pirazinil-kezonokból aril-hidrazinokkal a megfelelő hidrazonok szintézisét végeztük.

A hidrazonok preparatív előállításának egyik gyakran alkalmazott és jól bevált módja, hogy a megfelelő oxovegyületet savas körülmények közt reagáltatjuk hidrazinokkal. Ekkor általában a reakcióban a hidrazonok sói keletkeznek. A pirazinil-hidrazonok (**15a,b**) szintézisére első alkalommal mi is ezt az eljárást alkalmaztuk, azaz a kezonokat (**14a,b**) *para*-szubsztituált-fenilhidrazin hidrokloriddal sósavas etanolban forraltuk. Legnagyobb meglepetésünkre a reakcióelegyből nem a **15a,b** hidrazonokat izoláltuk, hanem a pirazolo[3,4-*b*]pirazin gyűrűrendszert tartalmazó származékokat (**162a,b**) kaptuk meg (A-

út). Érdekes módon a kapott termék (**162a**) azonosnak mutatkozott azzal a származékkal, amely a **16** triazóliumsó vegyértékizomerizációjakor keletkezett. Nyilvánvaló, hogy a két úton nyert termék – a triazóliumsóból melegítés hatására, illetve a ketonból arilhidrazinnal – keletkezése különböző mechanizmussal játszódott le. Az egyik úton a **16** triazóliumsóból, amely a **15** hidrazonból oxidatív gyűrűzárással keletkezett (Függelék 1), a N-N kötés hasadása vezetett a **162a** pirazolopirazinhoz, míg a másik úton ketonból kiindulva hidrazinnal valószínűleg a **15** hidrazon köztiterméken keresztül jutottunk el ugyanahhoz a származékhoz (egy oxidációs lépést követően), azaz a kétféle átalakulásnak nincs közös intermediere.

Ha a ketonból kiinduló pirazol-származék képződésének mechanizmusát vizsgáljuk, elsősorban azt kell megállapítanunk, hogy a hidrazon (**15**) valóban köztitermék-e ennek az átalakulásnak. Így célul tűztük ki, hogy a ketonokból arilhidrazinokkal előállítjuk a megfelelő hidrazonokat és ezekből kiindulva tanulmányozzuk a pirazolo-pirazinná történő átalakulást. A **15a** és **15b** hidrazonokat 2-(4-klórbenzoil)-pirazinból nátrium-acetáttal pufferolt közegben állítottuk elő (**B**-út), ilyen körülmények között ugyanis nem tapasztaltuk **162** keletkezését. A hidrazonokból a gyűrűzárás ellenőrzésére (**C**-út) ugyanolyan reakciókörülményt alkalmaztunk (etanol/sósav, forralás), mint korábban az **A**-úton elvégzett kísérlet során: a kristályosan izolált hidrazonokból (**15a,b**) pirazolo-pirazinok keletkeztek (**162a,b**) (közepes termeléssel, 50 %). E kísérlettel tehát egyértelműen kimutatható volt, hogy a gyűrűzáródás hidrazon-köztitermék képződésén keresztül zajlott le.

A savas körülmények között lejátszódó gyűrűzárás kapcsán felmerült az a kérdés, hogy vajon bázikus körülmények közt hidrazonokból kiindulva megfigyelhető-e hasonló átalakulás. Erre azért gondolhattunk, mert nitrogénatom bázicitását növelhetjük meg a hidrazon deprotonálásával. Valóban azt tapasztaltuk, hogy DBU (diaza-bicikloundecén) jelenlétében (**D**-út) is végbemegy a pirazollá történő gyűrűzáródás.



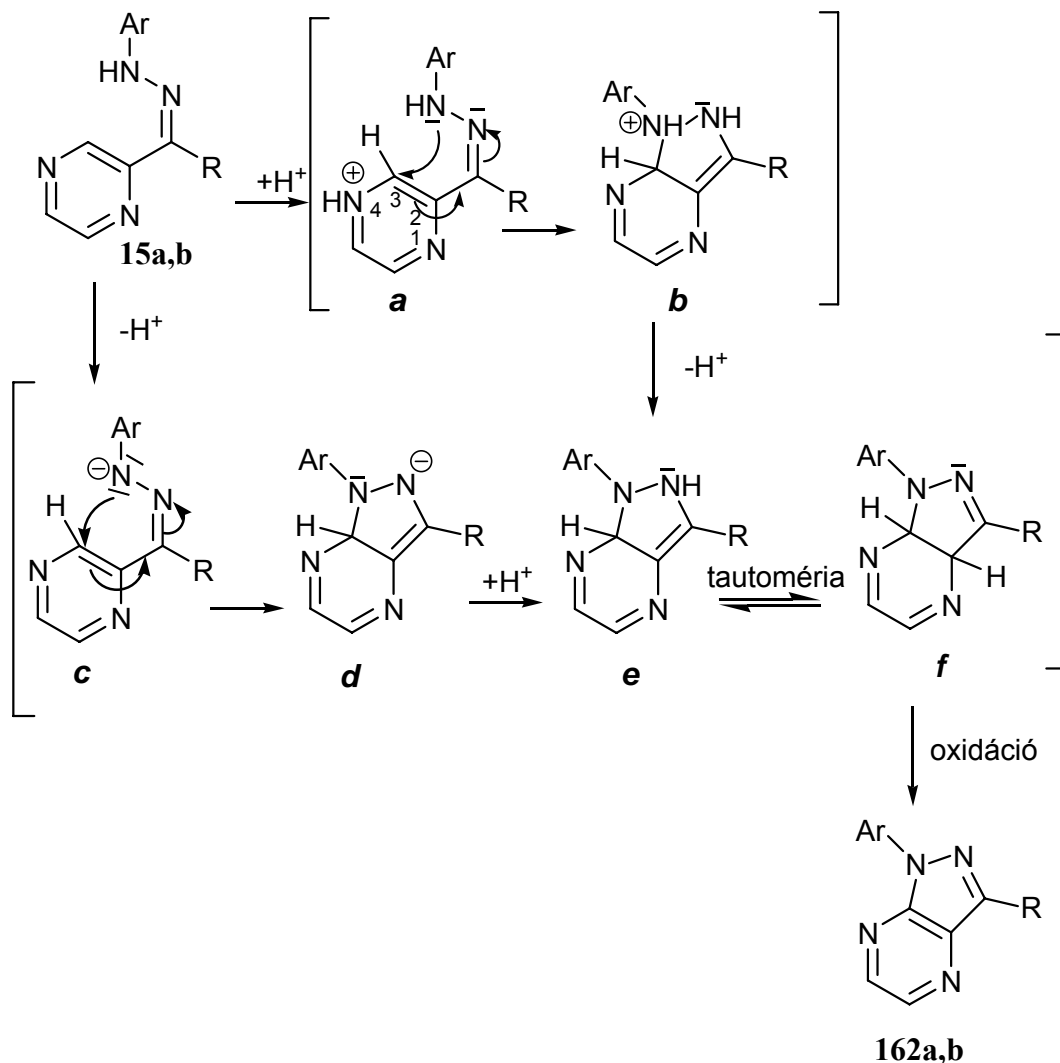
A savas és bázikus körülmények közt lejátszódó reakció mechanizmusára a következőt javasoljuk:

- Savas körülmények közt a pirazingyűrű 4-es nitrogénatomjának protonálódása következtében a mellette levő 3-as szénatom pozitívan polározottá válik, az **a** intermedier képződik, majd a hidrazon nitrogénatomjának magános elektronpárja támad erre a szénatomra, és három elektronpár elmozdulásával – formálisan 1,5 elektrociklizációval – megy végbe a gyűrűzáródás, majd protonvándorlással **b** pozitív töltésű intermedier jön létre.

- Bázis hatására a hidrazon deprotonálódásával a **c** negatív töltésű intermedier keletkezik, amelyben a nitrogénatom elektronpárjának támadása és az elektronpárok részvételével a **d** anion keletkezik.

- A **b** valamint a **d** intermedierek deprotonálódása, illetve proton felvétele mindkét úton ugyanazt az **e** köztiterméket eredményezi, amelyből tautomerizációs folyamatban az **f** dihidrovegyület keletkezik, és ennek oxidációja a heteroaromás pirazolo-pirazint (**162**) szolgáltatja.

A reakciómechanizmus alátámasztása érdekében erőfeszítéseket tettünk arra, hogy a folyamatban képződő dihidrovegyületet izoláljuk, illetve kimutassuk. Ezek a próbálkozásaink, valószínűleg a dihidro-származék könnyen végbemenő oxidációja miatt, sikertelenek maradtak.



A gyűrűzárási folyamat elemi lépéseinek analizálása felveti azt a lehetőséget, hogy ebben az esetben is a ciklizáció pseudo-periciklusos reakciómechanizmus szerint zajlik le: azaz a hidrazon nitrogénatomjának magános elektronpárja a pirazingyűrű síkjában közelíti meg a szénatomot és egy síkszerű átmeneti állapot valósul meg (vö. irodalmi rész 62.old).

A vegyértékizomerizáció mindhárom tárgyalt esete különböző reakciómechanizmussal végbemenő átalakulások útján eredményezett új kondenzált származékokat.

6. Új, piridazinnal kondenzált gyűrűrendszerek szintézise Pd(0) katalizátor alkalmazásával

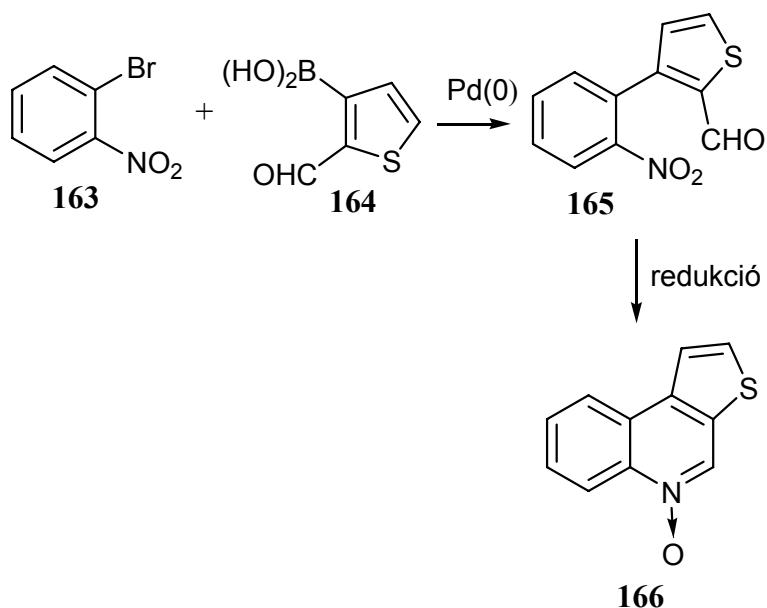
Az új gyűrűrendszerek szintézisének gyakran kulcsfontosságú lépése a szén-szén kötés kialakítása. Az utóbbi időben erre a célra egyre szélesebb körben alkalmazzák az átmeneti fémek katalizálta, különböző fémorganikus reagensek és halogén tartalmú szerves vegyületek közötti kapcsolási reakciót. Az elmúlt évtizedben ez a módszer jelentősen elterjedt, s ma már a rutinszerűen alkalmazott szintetikus eljárások között szerepel. Általában az alkalmazott fémorganikus vegyületek és katalizátorok szerint csoportosítják a reakciókat, amelyeket sok esetben név-reakcióval jelölnek a közleményekben és az összefoglaló monográfiákban¹¹⁶.

6.1. Irodalmi áttekintés

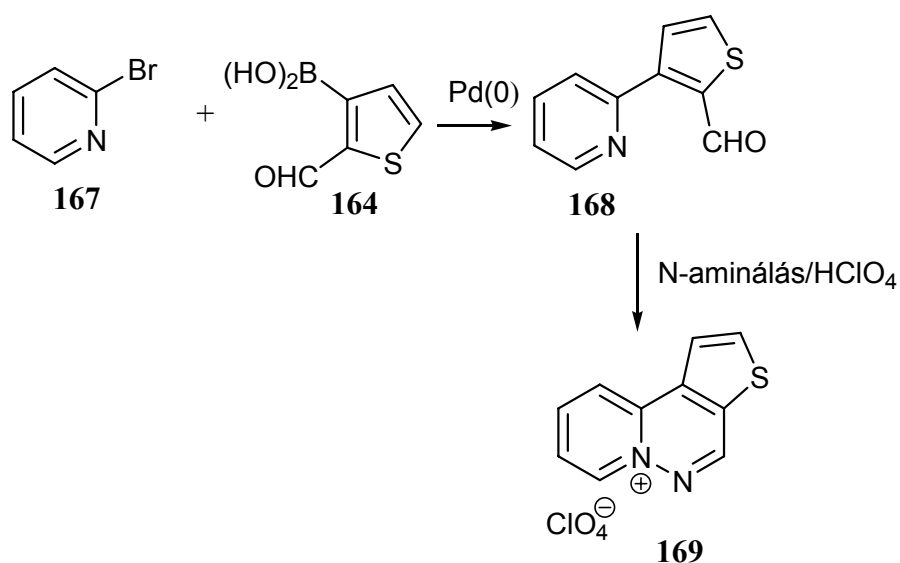
Ebben a fejezetben bemutatott átalakítások, szintézisek során az ún. Suzuki-kapcsolást^{117,118} alkalmaztuk az új gyűrűrendszerek kiépítésekor. E módszer lényege, hogy a kapcsolási reakcióban a szén-szén kötés kialakításakor szerves boronsav a fémorganikus reagens, amely Pd(0) katalizátor jelenlétében halogéntartalmú vegyületekkel lép reakcióba. Az eljárás preparatív jelentőségét az is fokozza, hogy a boronsavak könnyen előállíthatók, stabil vegyületek – manapság kereskedelmi forgalomban is egyre több ilyen származék kapható. Egy másik előnye a boronsavak alkalmazásának, hogy különböző reaktív funkciós csoportok jelenlétében is végbemegy a kapcsolási reakció, amely lehetővé teszi olyan intermedierek szintézisét, amelyek továbbalakításával új gyűrűrendszerek kiépítésére van mód. A következőkben ilyen átalakításokra mutatok be irodalmi példákat.

Gronowitz és munkatársai¹¹⁹ alkalmazták elsőként ezt a módszert tiofénnel kondenzált izokinolin és kinolin-származékok szintézisére: az aszimmetrikus biarilvegyületet, a 3-(o-nitrofenil)-tiofén-2-aldehidet (**165**) Pd(0)-val katalizált kapcsolási reakcióval állították elő 2-bróm-nitrobenzoldból (**163**) és 2-formil-3-tienil-boronsavból (**164**). A nitrocsoport redukcióját követően a hidroxilamino és a formilcsoport intramolekuláris kondenzációjára eredményezte a háromgyűrűs kinolin-N-oxid-származékot (**166**). Ehhez a kutatócsoport

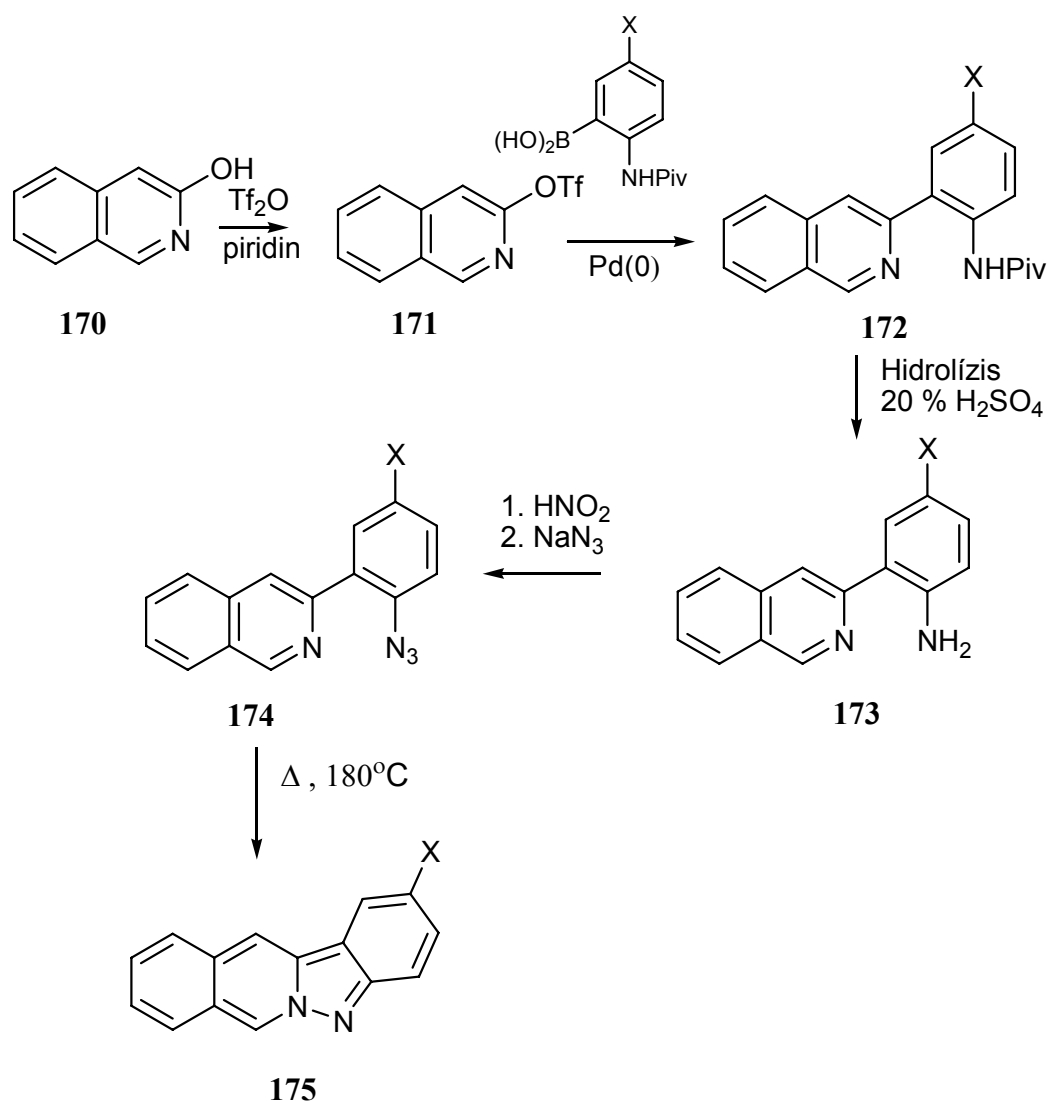
munkájához csatlakozva Timári és munkatársai¹²⁰ ezt a szintézis stratégiát kiterjesztette hídfő-nitrogénatomot tartalmazó pozitív töltésű gyűrűrendszer előállítására.



Így a 2-brómpiridin (**167**) és a **164** tiofén-származék kapcsolási reakciójakor a **168** tiofénnel szubsztituált vegyületet nyerték, amelyet úgy alakítottak tovább, hogy *O*-tozil-hidroxilamin ('TSH') reagens alkalmazásával a piridin nitrogénatomján *N*-aminálást váltottak ki. A köztiterméként keletkező *N*-aminovegyület az alkalmazott reakciókörülmények közt kondenzációs reakcióban a **169** sót eredményezte.



Később kutatócsoportunkban egy új stratégiát dolgoztak ki, amelyet elsőként ellipticin analógok¹²¹ előállítására alkalmaztak. A szintézisben a kapcsolási reakcióban résztvevő komponens ezúttal az izokinolin-3-triflát (**171**) volt – irodalomból ismert¹²², hogy halogén-szubsztituens helyett a triflátcsoport is részt vesz kapcsolási reakcióban – amely a 3-hidroxi-izokinolinból (**170**) jó hozammal képződik. A kapcsolási reakció másik komponense: az *orto* helyzetben védett aminocsoportot tartalmazó boronsav volt. Az így nyert kapcsolt terméket (**172**) úgy alakították tovább, hogy az aminocsoportról a védőcsoportot hidrolízissel eltávolították, ezzel az anilino-származékot (**173**) nyerték, amelynek diazotálása, majd aza-transzfer reakciója a **174** azidovegyületet eredményezte. Az azidból melegítés hatására keletkező reaktív nitrén az izokinolin-gyűrű nitrogénatomjára támadva a négygyűrűs aza-ellipticint (**175**) szolgáltatva. E módszer alkalmazásával számos új, indollal kondenzált vegyület szintézisét valósították meg^{123,124}.

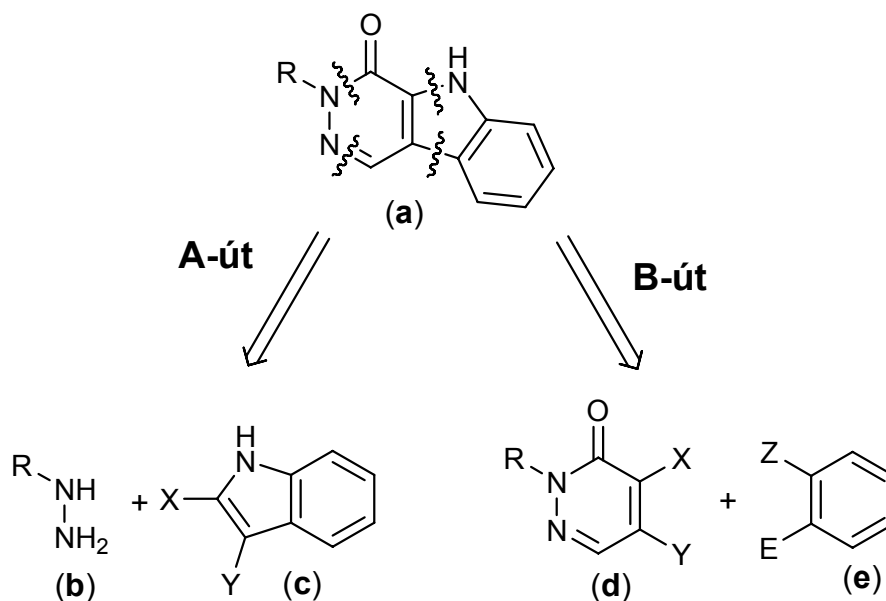


6.2. Saját eredmények

Kutatócsoportunk korábbi eredményeire támaszkodva továbbra is törekedtünk új gyűrűvázak szintézisére. A biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a β -karbolinok körében kimagasló aktivitással rendelkező származékot sikerült előállítanunk¹²⁵.

Irodalmi vizsgálódásaink során kitűnt, hogy piridazin-vázat tartalmazó rendszerek közül számos jelentős hatással rendelkező vegyület ismert¹²⁶ és egyúttal megállapíthattuk, hogy a piridazingyűrűt tartalmazó kondenzált rendszerek szintézisekor idáig csak kivételes esetben alkalmazták a kapcsolási reakciót¹²⁷. Úgy határoztunk ezért, hogy néhány – szintetikusan könnyen hozzáférhető – piridazin-származék reakciókészségét, felhasználhatóságát tanulmányozzuk új gyűrűrendszerek kiépítésére.

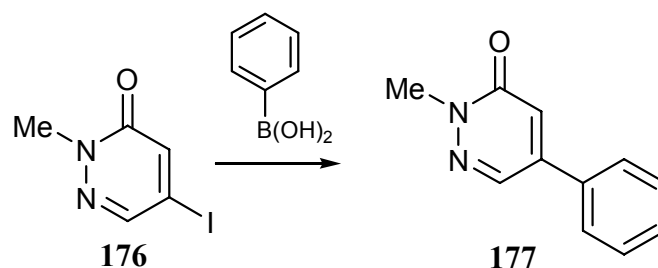
Többgyűrűs, piridazingyűrűt tartalmazó rendszer felépítésének elvi vázlatát egy indollal kondenzált piridazin kapcsán mutatja be a 19. ábra. Két retroszintetikus reakcióút jelölhető meg (a) előállítására: az **A-úton** egy indol-származékot (c) reagáltatnak hidrazinvegyülettel (b) – ezt tipikusan kondenzációs reakcióval valósítják meg, azaz az indolgyűrűn az X és Y szubsztituens oxo-funkciós csoportot tartalmaz.



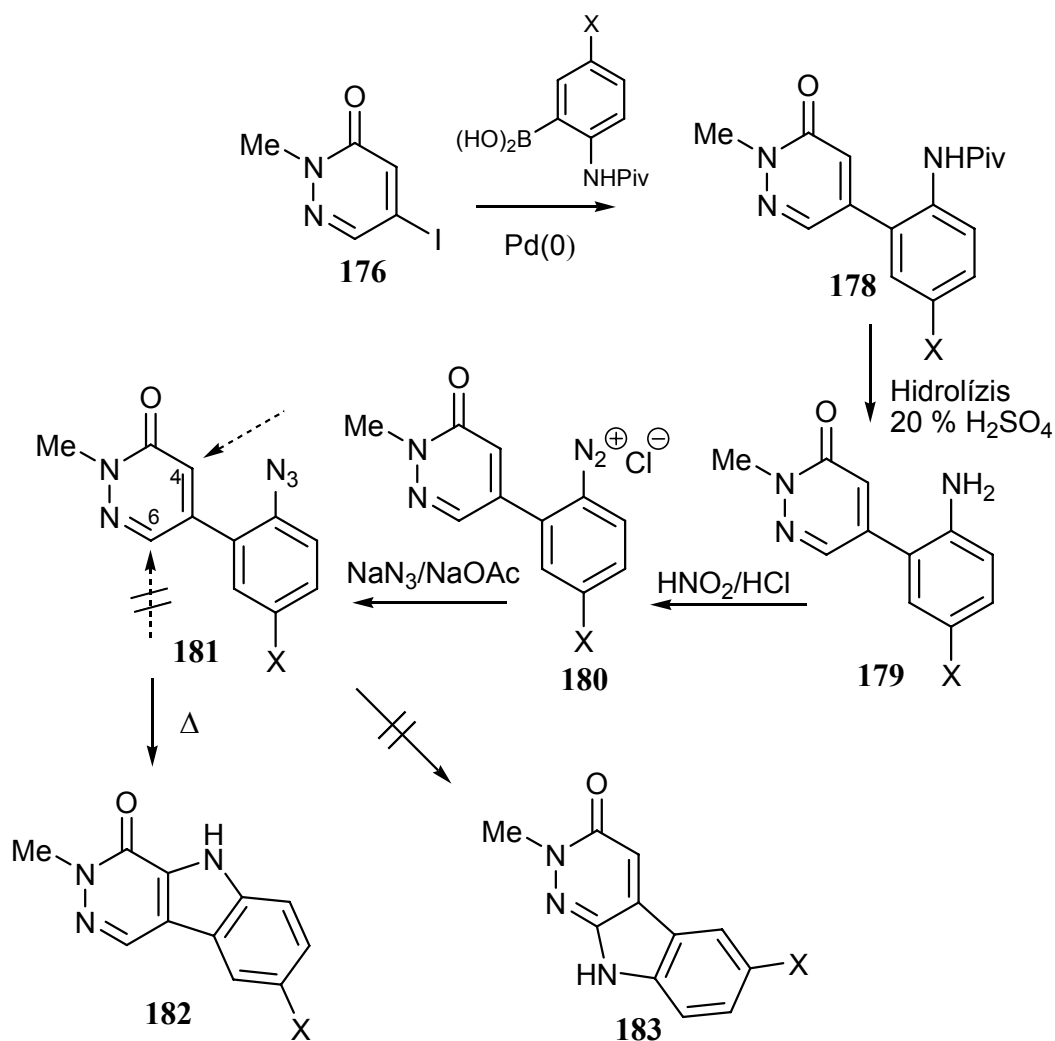
19. ábra. Az indolo[4,5-*b*]piridazin gyűrűváz kiépítéseinek elvi, retroszintetikus vázlata.

Az irodalomban közölt példák¹²⁸ is általában ezt az utat követik; a **B-út** egy másik lehetőséget szemléltet: a kiindulási vegyületek a **(d)** szubsztituált piridazin és **(e)** benzol-származék, amelyek szén-szén kötés kialakítására alkalmas csoporttal, valamint további gyűrűzárásra alkalmas funkciós csoporttal rendelkeznek. Ez utóbbi módszer előnye a szintézis sokkal nagyobb variálhatósága. A B-út megvalósítására ezért magunk vállalkoztunk, és az alábbiakban négy új, e reakciút követő eredményünket foglalom össze.

A szintézisek megtervezésekor, a korábbi stratégia alapján, halogénatommal szubsztituált piridazinra és aril-boronsavra van szükség, hogy a kapcsolási reakcióban aril-szubsztituenst tartalmazó vegyületekhez jussunk el. A reakció tesztelésére kiválasztott viszonylag könnyen hozzáférhető 5-jód-2-metilpiridazinon¹³² (**176**) fenilboronsavval jó hozammal szolgáltatva az 5-fenil-származékot (**177**).



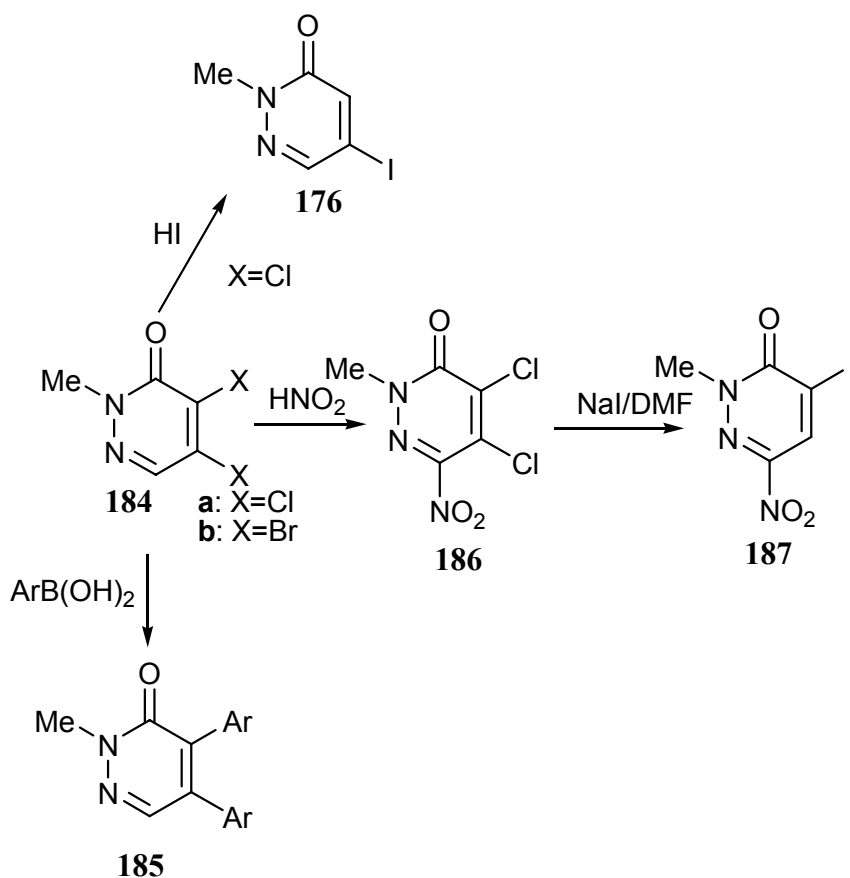
Ez a kísérlet lehetőséget nyújtott arra, hogy a korábban sikeresen alkalmazott gyűrűzárási stratégiát ebben az esetben is alkalmazzuk¹²⁹ (Függelék 11). Így 2-pivaloilamino-fenil- ill. 4-klór-fenil-boronsavval elvégezve a reakciót a **178** származékhoz jutottunk. A pivaloil védőcsoport hidrolízisét követően a **179** anilino-piridazinon keletkezett, amelyből a diazotálással képződő diazóniumsót (**180**) *in situ* alakítottuk át a **181** azidocsoportot tartalmazó vegyületté, amelyet kristályosan is izoláltunk. Ebből a gyűrűzárást o-diklórbenzolban történő melegítéssel – nitrén intermedieren keresztül – valósítottuk meg. A nitrén elvileg a piridazingyűrű két pozíciójába támadhat: a 4-es és a 6-os helyzetbe. Esetünkben a reakció szelektíven játszódott le, és a **182** piridazino[4,5-*b*]indol-származék jó hozammal keletkezett, a másik izomer gyűrűrendszer (**183**) képződését még nyomokban sem észleltük.



A szintézisek során arra is törekedtünk, hogy a kiindulási piridazin-származék minél könnyebben hozzáférhető legyen, azaz előállítása egyszerűen és nagy tételben is megvalósítható legyen. Ennek az elvárásnak a 4,5-dihalogén-származékok (**184a,b**) jól megfelelnek, mert a diklór-származék (**184a**) kereskedelembe is kapható, míg a dibrómvegyület (**184b**) egyszerű reakcióúton állítható elő.

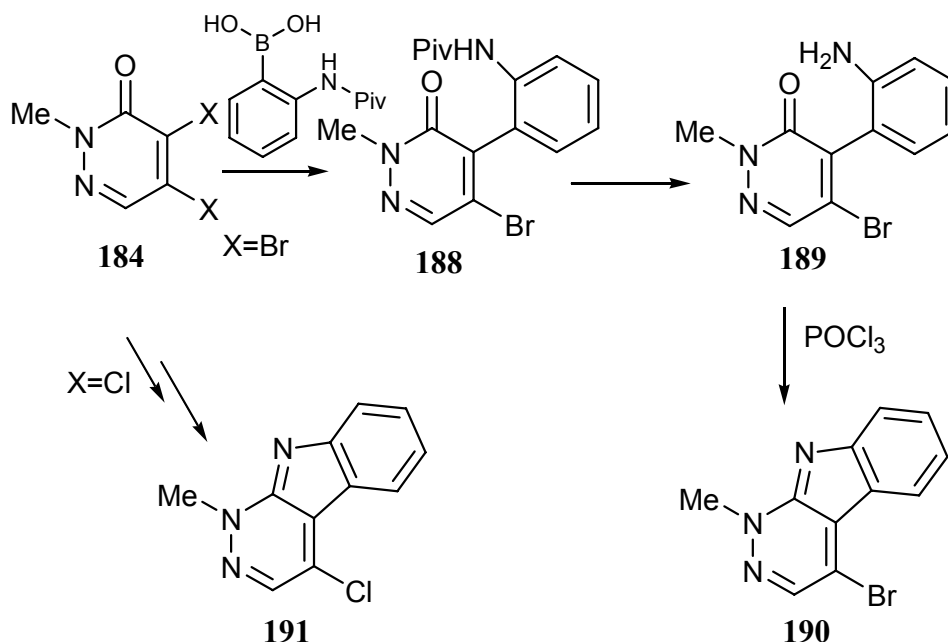
A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a diklór-származékokkal (**184a**) a kapcsolási reakció aril-boronsavakkal nem szelektív, azaz mindkét klóratom arilcsoportra cserélődik és **185** bisz-aril-piridazinok keletkeznek¹³⁰. Csak néhány esetben, speciális katalizátor segítségével részben sikerült szelektivitást megfigyelni a két klóratom között¹³¹. Ezért egyrészt arra törekedtünk, hogy halogéncserével járó reakcióval mono-halogén-származékokat állítsunk elő, másrészt pedig speciális boronsavat alkalmazva vizsgáljuk a klór-, illetve brómatomok szelektív részvételét a kapcsolási reakcióban.

Hidrogénjodid alkalmazásával a halogéncsere az 5-jód-származékot (**176**) eredményezte¹³², amelynek szintetikus felhasználását az előzőekben már bemutattam. Újabb, csak egy halogénatomot tartalmazó származék képződését tapasztaltuk abban az esetben, amikor a diklórvegyület nitrálása során kapott 4,5-diklór-6-nitropiridazinont (**186**) nátrium-jodiddal DMF-ben melegítettük: a 4-jód-6-nitropiridazinon¹³³ (**187**) keletkezett, ekkor a jódatom másik pozícióban helyezkedett el, mint a korábbi esetben.

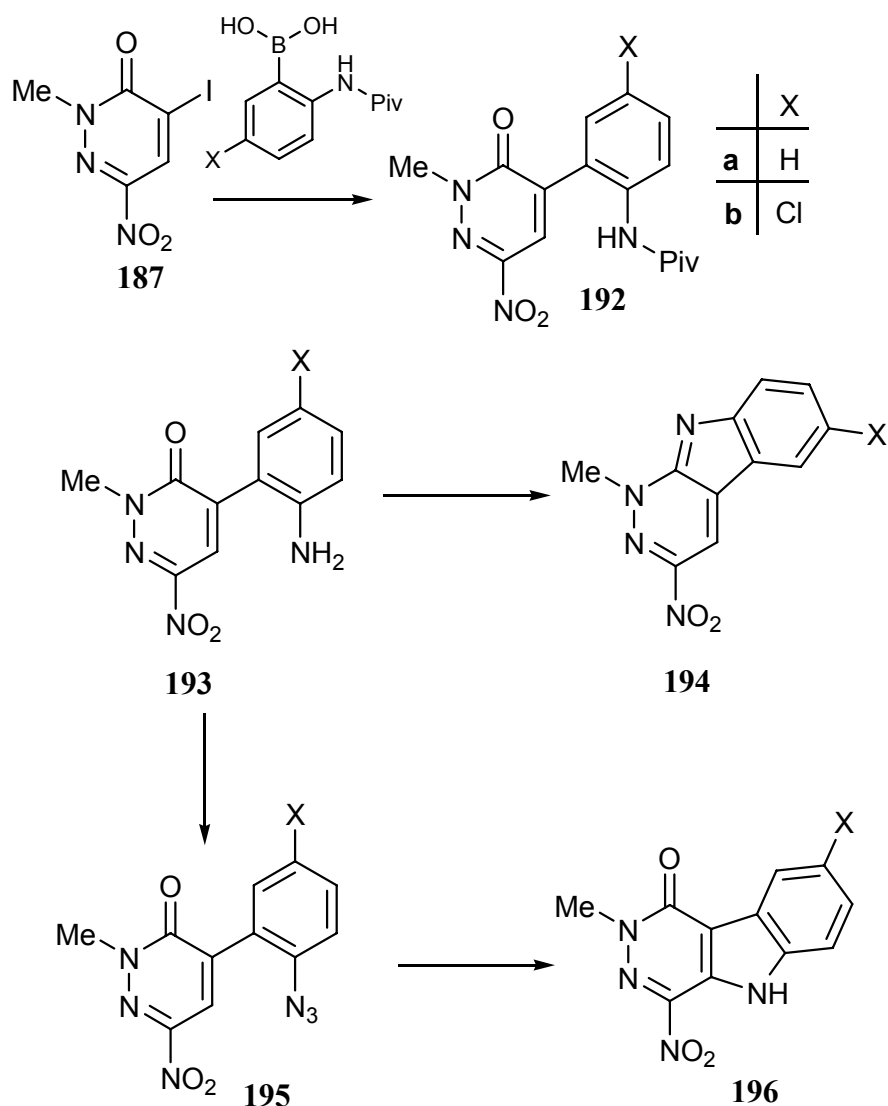


A két halogénatomot tartalmazó származékok közül a dibrómvegyületet választottuk annak a problémának a tanulmányozására, hogy vajon speciális boronsavat alkalmazva a kapcsolási reakcióban megfigyelhető-e, hogy brómatomoknak csak az egyike vesz részt a reakcióban¹³⁴ (Függelék 20), vagy pedig elkerülhetetlen a korábban megfigyelt bisz-aryl termék képződése. Kísérleteink sikerrel jártak: a **184b** dibrómvegyületből az o-pivaloilamino-fenilboronsavval elvégzett kapcsolási reakció ugyan két termék elegyéhez vezetett – mind a 4-es, mind az 5-ös brómatom reakcióba lépett – ezek azonban kristályosítással könnyen szétválaszthatók voltak, így a **188** 5-bróm-vegyületet nyertük.

E származék továbbalakítása lehetőséget nyújtott egy új, indollal kondenzált gyűrűrendszer kiépítésére: a pivaloilcsoport hidrolízise a **189** vegyületet eredményezte, amely kondenzációs reakcióval – az amino- és az oxocsoport között – a piridazino[3,4-*b*]indolhoz (**190**) vezetett. A **184a** diklór-származék esetében a hasonlóan elvégzett kapcsolási reakció elegyét nem sikerült egyszerű módszerrel szétválasztani, ezért úgy határoztunk, hogy a köztitermékek izolálása nélkül hajtjuk végre a gyűrűzárást, és így három egymást követő lépés után izoláljuk a ciklizált terméket. Ez az út sikerrel járt, és a **191** klór-szubsztituenst tartalmazó vegyületet nyertük.

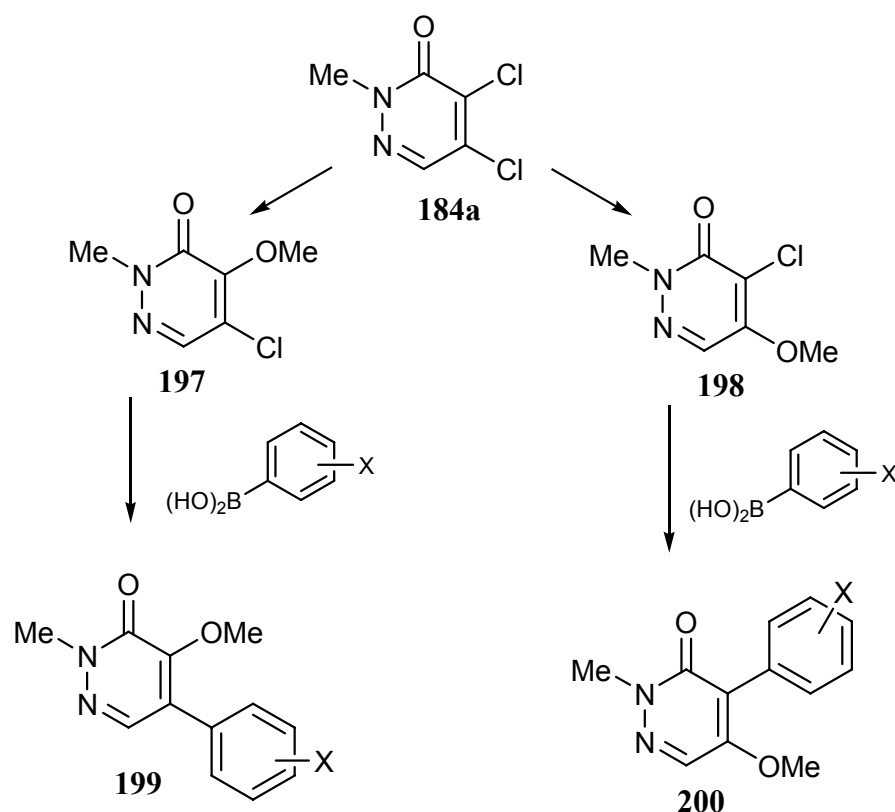


A halogéncsere útján nyert 4-jód-6-nitropiridazinonnal (**187**) elvégzett átalakítások során kapcsolási reakció a **192** származékot eredményezte, amelynek hidrolízise a **193** szabad aminocsoportot tartalmazó vegyületet szolgáltatta. Ezt két gyűrűváz kiépítésére is felhasználtuk: a kondenzációs reakcióban lejátszódó gyűrűzárás egy lépésben a **194** nitrocsoporthat tartalmazó termékhez vezetett, míg az aminocsoport átalakítása azidcsoporthá a **195** azid-származékhoz vezetett melyből nitrén köztiterméken keresztül lejátszódó gyűrűzárással – mely ezúttal a piridazingyűrű 5-ös pozíciójában ment végbe – a piridazino[4,5-*b*]indol vázat tartalmazó származékot (**196**) kaptuk.



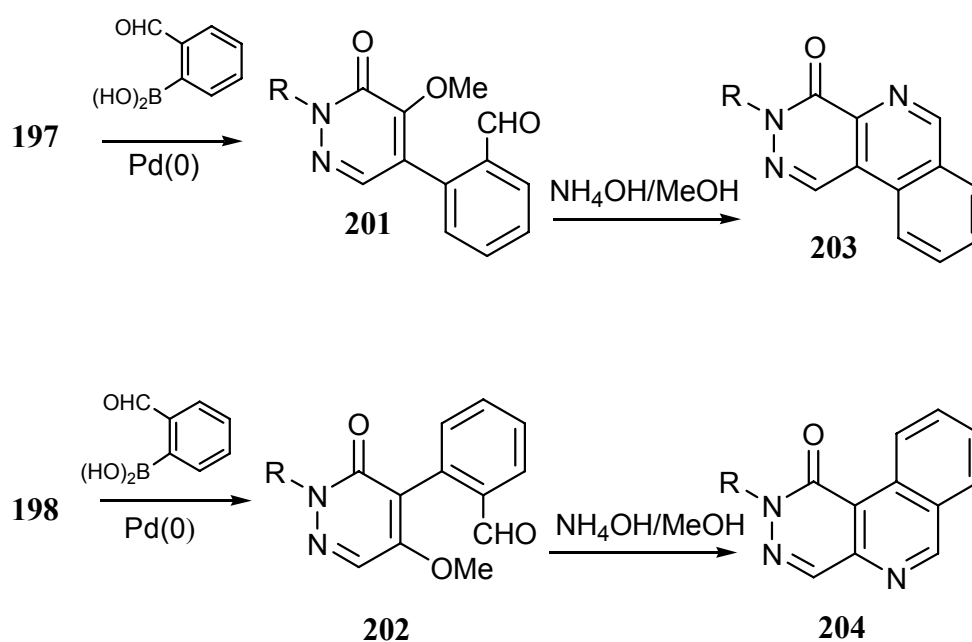
Míg az eddigi példák a piridazin vázhoz öttagú gyűrűt eredményeztek, mód van hattagú gyűrű kialakítására is.

A diklór-piridazinon-származék (**184a**) egy további szintetikus felhasználhatóságát az a kísérleti tapasztalat is lehetővé tette, hogy a klóratomok cseréje metoxicsoporra szelektíven valósítható meg¹³⁵: az alkalmazott oldószer polaritásától függően csak az egyik klóratomot helyettesíti a metoxi-szubsztituens. Így pl. dioxánban nátrium-metoxid hatására a 4-metoxi-5-klór-piridazinon (**197**) keletkezik, míg ugyanez a reakció metanolban a másik izomert: az 5-metoxi-4-klór-piridazinon-származékot (**198**) eredményezi. A kísérletek azt mutatták¹³⁰, hogy e vegyületek klóratomja készségesen részt vesz Suzuki-reakcióban arilboronsavakkal és a **199** és **200** aril-metoxi-piridazinonok keletkeznek.

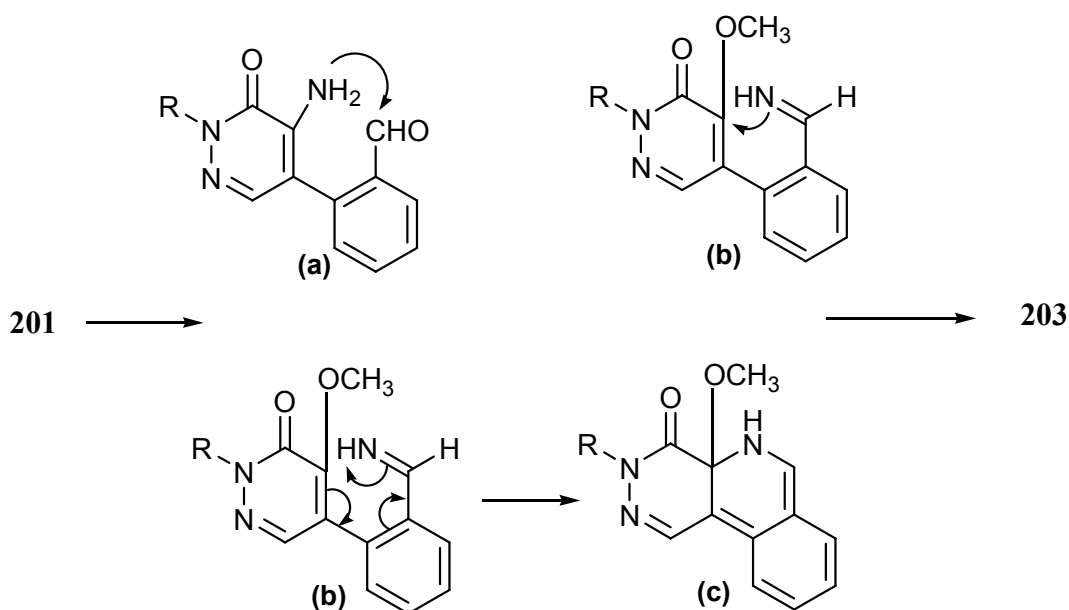


A kapcsolási reakciót esetünkben 2-formil-fenilboronsavval végrehajtva nagyon jó hozammal (74-85 %) a **201** és **202** származékok keletkeztek¹³⁶ (Függelék 12). E vegyületekből metanolos ammóniával történő forralással a **203** és a **204** háromgyűrűs új gyűrűrendszerek képződtek: a piridazino[4,5-*c*]izokinolin vázat tartalmazó származékok.

A gyűrűzárási reakció mechanizmusának elemzése egy érdekes problémára hívja fel a figyelmet, amelyet a 20. ábrán tüntettem fel. Egy kézenfekvő megoldás lenne a folyamat értelmezésére, hogy az első lépésben a metoxicsoport nukleofil szubsztitúciós reakcióban aminocsoportra cserélődik (**a** intermediér keletkezik), és ezután a formil- és az aminocsoport között végbemegy a kondenzációs reakció. A másik lehetséges út az, hogy az ammónia és a formilcsoport reakciójában imin képződik (**b** intermediér keletkezik), amelyben az iminocsoport nukleofil támadása vezetne a gyűrűzárt termékhez. Mindkét reakcióúton a metoxicsoport nukleofil szubsztitúciója a kulcslépése a folyamatnak. Ez azonban ellentmondásban van azzal a kísérleti, irodalomban közölt tapasztalattal¹³⁷, hogy a metoxicsoport helyettesítése aminokkal csak nagyon drasztikus körülmények közt megy végbe, gyakran még demetileződés is lejátszódik, de az intermolekuláris nukleofil szubsztitúció elmarad.

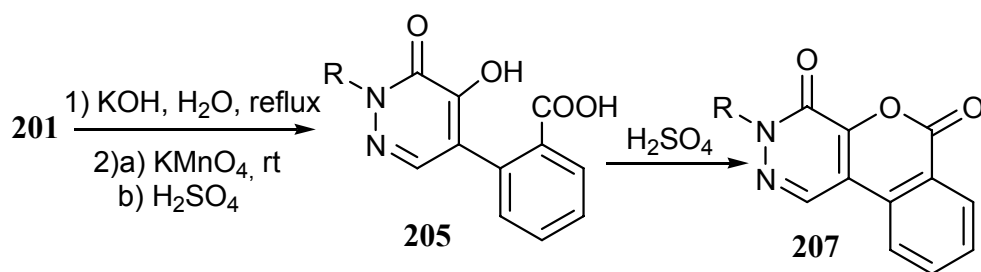


A gyűrűzárási reakció egy másik lehetséges mechanizmusa során szintén abból a feltevésből indulunk ki, hogy első lépésben az imin képződik, amelyből ezután elektrociklizációs folyamatban - 6π elektron részvételével – a **d** intermedier keletkezik, majd metanol molekula eliminációja eredményezi a végterméket. Ezt a mechanizmust tartjuk tehát valószínűnek, mivel nincs ellentmondásban egyéb kísérleti tapasztalatokkal.



20. ábra. Az izokinolin-gyűrű záródásához vezető folyamatra javasolt mechanizmus

A formilfenilcsoportot tartalmazó származékokból (**201** és **202**) kiindulva további preparatív átalakításra: egy új gyűrűrendszer előállítására is mód nyílt. Ezt a szintézisutat most csak az egyik izomer (**201**) példája szemlélteti¹³⁸ (Függelék 13). A metoxicsoport hidrolízisét hidroxicsoporttá irodalmi analógia¹³⁹ alapján, vizes kálium-hidroxiddal végeztük, majd oxidációval a formilcsoportot karbonsavvá alakítottuk, és így a **205** vegyületet nyertük. A két funkciós csoport intramolekuláris kondenzációja a laktongyűrű kialakulásához vezetett, és a háromgyűrűs új izokromeno[3,4-*d*]piridazin vázú **207** származékot szolgáltatva. Hasonló reakciót tapasztaltunk a **202** izomer kiindulási vegyület esetében is.



Ebben a fejezetben bemutatott kutatások három kutatócsoport néhány éve kialakított együttműködése keretében végzett munka egy részét képezi. A tavalyi év során megjelent összefoglaló közleményünk¹⁴⁰ tartalmazza mindazokat az új piridazinvázat eredményező gyűrűrendszereket, amelyekre a dolgozatban nem tértem ki.

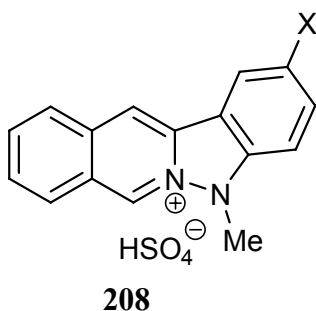
A Suzuki-reakció alkalmazásával és a funkciós csoportok továbbalakításával gyűrűzárásokat valósítottunk meg, amelyek új piridazinnal kondenzált gyűrűrendszereket eredményeztek. E szintézisúttal biológia hatásvizsgálatok céljára is értékes származékokat állítottunk elő.

7. Biológiaiilag aktív származékok

A szintetikus munka egyik érdekes vonatkozása az új vegyülettípusok előállítása abból a célból, hogy farmakológiai hatás szempontjából értékes származékok kiválasztása, illetve továbbfejlesztése váljon lehetővé. A dolgozat előző fejezeteiben bemutattam, hogy a különböző szintézisutak segítségével sokféle, különböző gyűrűrendszereket tartalmazó származék előállítását oldottuk meg.

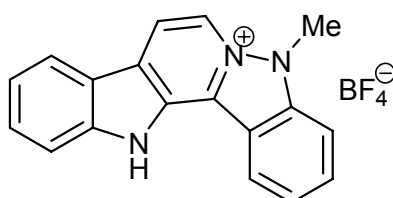
Arra törekedtünk, hogy a képződő új származékok biológiai hatását kooperációban teszteljük. Ezek a vizsgálatok különösen a következő területeken vezettek figyelemre méltó eredményre: a) reverz transzkriptáz gátló hatás, b) interkaláció c) multidrog-rezisztencia gátlás, d) malária ellenes hatás.

a) *Reverz transzkriptáz gátló hatás:* A gyakorlatban használt HIV ellenes gyógyszerek a reverz transzkriptáz enzim inhibícióját gátolják, és két típusba sorolhatók: ún. nukleozid származékok, amelyek közül a legismertebb az AZT (3'-azido-2',3'-dideoximidin), és az ún. nem nukleozid szerkezetű vegyületek¹⁴¹. Ez utóbbi típushoz tartozó - változatos szerkezetű – vegyületeket egy nemrég megjelent összefoglaló közleményünkben foglaltuk össze¹⁴², amelyek között pl. a nevirapin, az ellipticin és több ellipticin-analóg is szerepel. Egy korábbi fejezetben (81. oldal) egy azaellipticin analóg szintézise került ismertetésre¹²¹, amelynek metilezett származéka (**208**) jelentősen gátolta a Moloney leukémia reverz transzkriptáz enzimet.



b) *Interkaláció:* Kondenzált heteroaromás vegyületek a DNS, illetve az RNS láncba való beépüléssel a nukleinsavak stabilitását változtathatják meg. Ez a tulajdonság elsősorban a vírusbetegségek során válik jelentőssé, mivel a kettős spirál replikációját gátolja. E kutatások középpontjában az AIDS és a leukémia kezelésére alkalmas vegyületek tesztelése állnak. A vegyületek interkalációs hatásának kimutatására gyakran alkalmazott

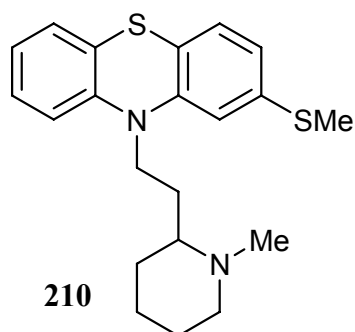
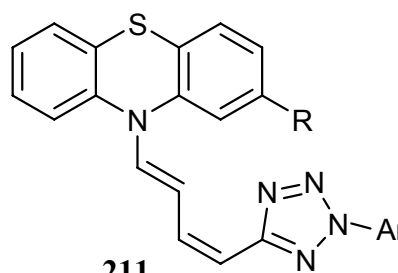
módszer az ún. T_m – pont meghatározás, amely a DNS-ben a kettősspirál stabilitására jellemző érték. Amennyiben a beékelődött molekula növeli a DNS stabilitását, úgy ez az érték pozitív szám. Jelentős interkalációs hatást tapasztaltunk a β -karbolinok körében¹²⁵(Függelék 14): a **209** polikondenzált ötgyűrűs származék kimagasló T_m -pont növekedést mutatott ($\Delta T_m = 20.6$ °C).

**209**

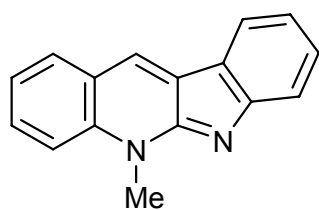
E módszert számos más típusú, korábban szintetizált vegyület (kondenzált triazin-származékok) hatásvizsgálatára is alkalmaztuk¹⁴³ (Függelék 15).

c) *Multidrog-rezisztencia gátlás*: rákbetegek kemoterápiás kezelése során a tumorsejt gyakran rezisztenssé válik az alkalmazott hatóanyagra, amely abban nyilvánul meg, hogy a sejt kipumpálja magából a gyógyszert. E rezisztencia gátlása (azaz olyan vegyületek alkalmazása, amelyek ezt a folyamatot megakadályozzák) fontos területe a kutatásoknak, mivel a kemoterápia hatásosságát lényegesen befolyásolhatják.

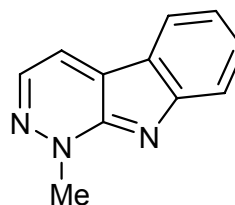
A közelmúltban a fenotiazin-származékok kitüntető szerephez jutottak e téren¹⁴⁴: pl. a tioridazin (**210**) a mai napig alkalmazott vegyület. Különösen aktívnak bizonyultak azok a származékok, amelyekben a fenotiazin nitrogénatomjához alkil lánc kapcsolódik. Hetarildiének képződésére vonatkozó eredményeink alapján gyűrűfelnyílással fenotiazint tartalmazó vegyületeket (**211**) szintetizáltunk¹⁴⁵ (Függelék 16), amelyek közül egy származék különösen figyelemreméltó MDR gátló hatást mutatott.

**210****211**

d) *Maláriaellenes hatás*: bár hazánkban ritkának számít, a malária az AIDS és a tbc után a legpusztítóbb betegség a világon. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslése szerint évente mintegy 400 millióan fertőződnek meg, és a halálos áldozatok száma is magas. A gyógyszer-rezisztens törzsek mind jobban terjeszkednek, és az olcsó, egykor hatékony gyógyszerek már nem segítenek. Ez indokolja, hogy az ilyen irányú kutatások a figyelem középpontjába kerültek. A malária kórokozója egysejtű élősködő, amely megtámadja a vörösvérsejteket és jellegzetes tüneteket (magas láz, hidegrázás) okoz. A legmodernebb gyógyszerekkel szemben is rezisztens törzsek ellen egy növényi kivonat, az artemisin^{146,147} alkalmazható, amely hatékonyan gátolja a paraziták szaporodását a szervezetben.



neocryptolepin



1H-piridazino[3,4-*b*]indol

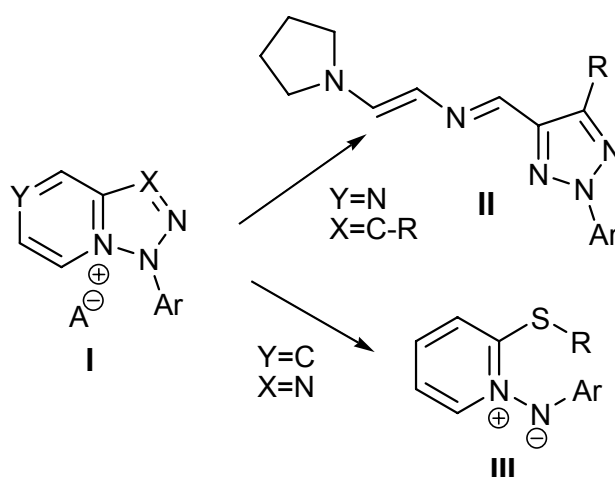
Néhány szintén növényi extraktumból izolált indolokinolin-származék, többek között a neocryptolepin is hatékony¹⁴⁸ a malária ellen. A szoros szerkezeti hasonlóság a neocryptolepin és az általunk szintetizált piridazino[3,4-*b*]indol váz között arra ösztönzött bennünket, hogy az új származékok biológiai tesztelését ezen a hatásterületen elvégezzük¹³⁹. A különböző sejtkultúrákon elvégzett vizsgálatok azt mutatták, hogy e vegyületek potenciális álom-kór ellenes (antitripanosomiás) aktivitás szempontjából érdemelnek figyelmet.

8. Összefoglalás

Az elsősorban preparatív szerves kémiai munkán alapuló kutatások számos új polikondenzált heterociklusos gyűrűrendszer előállítását eredményezték. Az értekezés a különböző szintézisutakon megvalósuló gyűrűvázak szintézisét és a reakciók mechanizmusát tárgyalja.

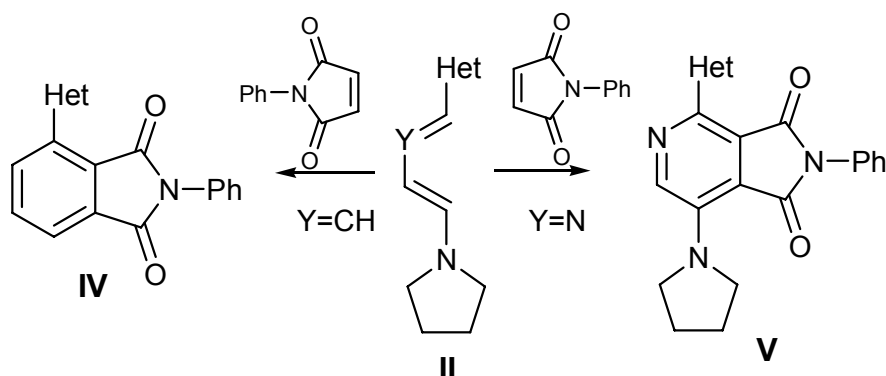
I. Az új heterociklusos gyűrűvázakat célzó szintéziseinkben jelentős szerep jutott a cikloaddícióval végrehajtott átalakulásoknak. E kutatásaink során egyrészt gyűrűfelnyílásokat hajtottunk végre, melyekkel a tervezett cikloaddíciók aktív kiinduló vegyületeit nyertük, majd [4+2] elektron részvételével lejátszódó folyamatokat, az ún. Diels-Alder típusú, valamint az 1,3-dipoláris cikloaddíciókat alkalmaztuk.

I.1. Olyan reaktív köztitermékek gyűrűfelnyílással történő szintézisét valósítottuk meg, melyek kiindulási vegyületként szolgáltak a cikloaddíciós vizsgálatokban. Pozitív töltésű hídfo-nitrogénatomot tartalmazó azóliumsók (**I**) átalakításakor egyrészt hetarilcsoporttal szubsztituált diéneket ill. azadiéneket (**II**) nyertünk, amelyek Diels-Alder reakcióban vettek részt, másrészt tiolátokkal stabil, kristályosan izolálható, dipoláris szerkezettel rendelkező kéntartalmú ikerionokat: piridinium-*N*-arilimideket (**III**) nyertünk, mely származékok 1,3-dipoláris cikloaddícióhoz szolgáltattak alkalmas kiindulási vegyületeket.



I.2. A **II** típusú hetarildiének Diels-Alder cikloaddíciója dienofilekkel (pl. *N*-fenilmaleinimiddel) hatagú gyűrű képződését eredményezte és így módon a **IV** hetaril-

szubsztituált benzol-származékot ($Y=CH$), illetve a 2-azadién (**II**, $Y=N$) esetében piridingyűrűt tartalmazó kondenzált rendszert (**V**) szolgáltatta.

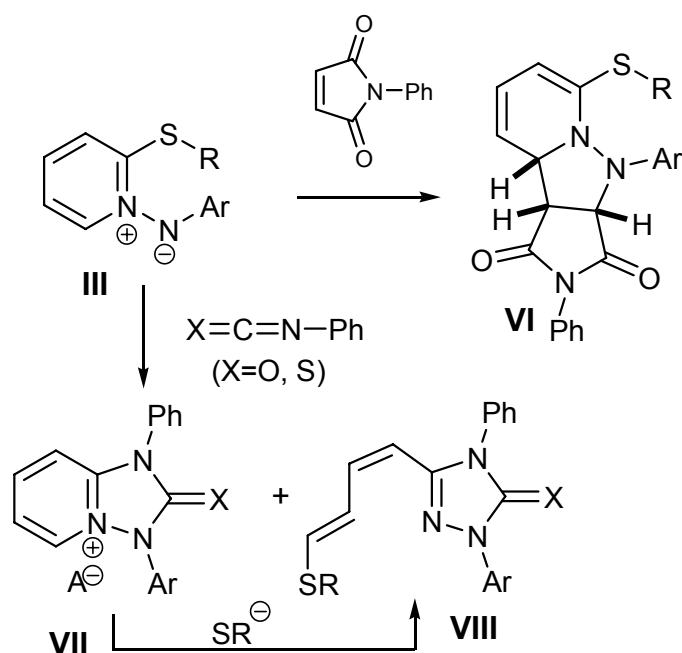


I.3. Részletesen foglalkoztunk 1,3-dipoláris cikloaddícióval is. Ezt az átalakítástípust kétféle modellvegyület esetére: a **III** és **X** alkalmaztuk.

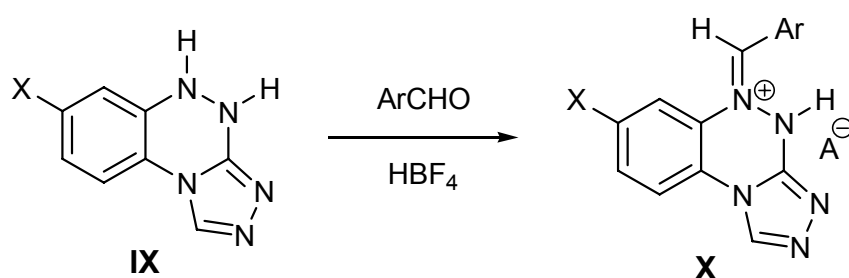
I.3.1. A **III** kéntartalmú ikerionokban a piridingyűrű 2-es helyzetében lévő szubsztituens miatt az 1,3-dipoláris cikloaddícióban részt vevő reaktív 1,3-dipól nem szimmetrikus elrendezésű, ennek megfelelően az alkalmazott reagens függvényében kétféle termék keletkezett.

a) *N*-fenilmaleinimiddel a piridingyűrű szubsztituálatlan szénatomja és az exo-nitrogénatom között ment végbe a reakció, és a **VI** szerkezetű termék jött létre. A cikloaddíció sztereoszelektíven játszódott le, a cikloaddukt (**VI**) szerkezetvizsgálata alapján az sp^3 -as szénatomokhoz tartozó hidrogénatomok a molekula azonos térfelén helyezkedtek el.

b) kumulált kettőskötést tartalmazó reagensek (izocianát ill. izotiocianát) esetén a cikloaddíció az előző esettől eltérő regioszelektivitással játszódott le: a **III** ikerionban az ariltio-szubsztituens viselő szénatom és a parciálisan negatív töltésű exo-nitrogénatom lépett reakcióba a kumulált rendszer $C=N$ kötésével. A reakcióban a **VII** triazolo-piridinium vázat tartalmazó só mellett a **VIII** dién-származék is keletkezett. A dién (**VIII**) képződése a pozitív töltésű sónak (**VII**) a reakcióelegyben jelenlévő tiolát anionnal lejátszódó gyűrűfelnyílási reakciójával értelmezhető, amely egy független kísérlettel is igazolható volt. (Az izolált só reakciója (**VII**) ariltioláttal ugyanehhez a **VIII** diénhez vezetett.)

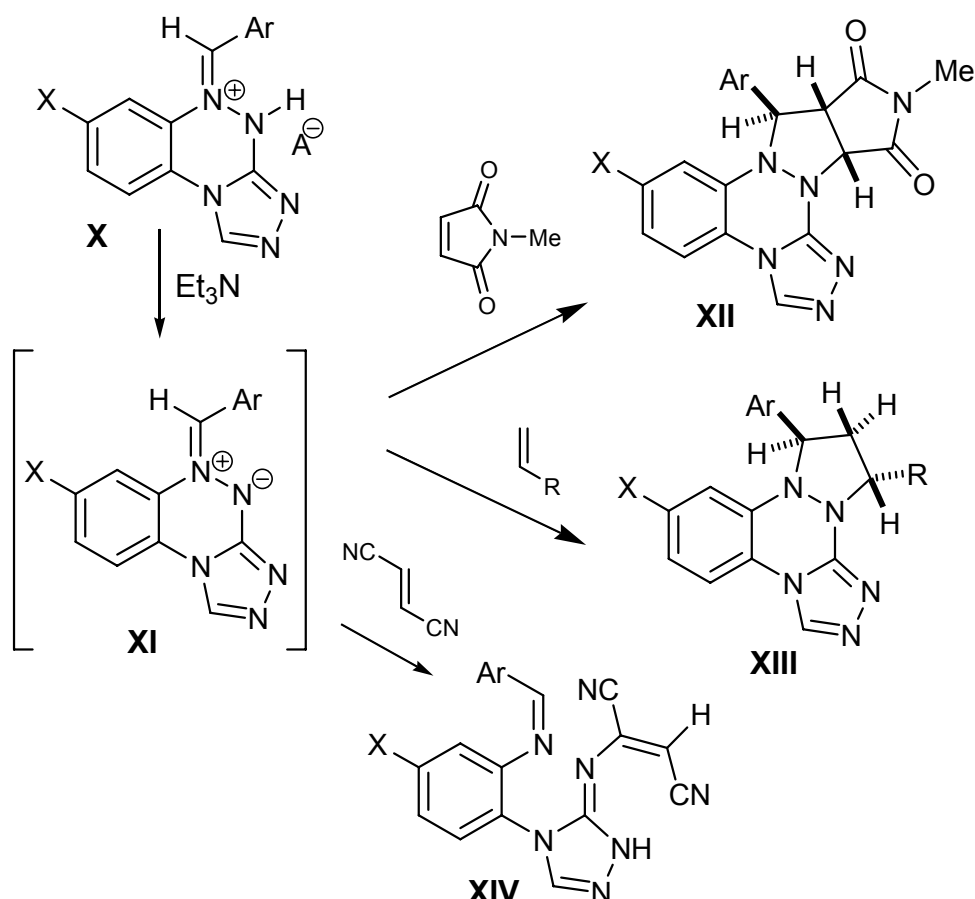


1.3.2. Új, általánosan használható és jó hozamú szintézismódszert alkalmaztunk NH-NH szerkezeti részt tartalmazó dihidro-triazolo-benzo[1,2,4]triazin vázú vegyületek (**IX**) átalakítására: aldehidekkel kondenzációs reakcióban az azometin-iminek protonált sóit (**X**) állítottuk elő. Megállapítottuk, hogy a folyamat regioszelektíven játszódott le, és a lehetséges geometriai izomerek közül az Ar csoport és NH szerkezeti rész vonatkozásában *Z*-izomer keletkezett.



E sóból bázissal *in situ* generált 1,3-dipoláris azometin-imin (**XI**) cikloaddíciós reakcióit figyeltük meg. Így pl. *N*-metilmaleinimiddel a **XII** öt gyűrűt tartalmazó cikloaddukt keletkezett, melynek Röntgen-diffrakcióval végzett szerkezetvizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a cikloaddíció sztereoszelektíven játszódott le. Hasonló szelektív átalakulást észleltünk más dipolarofillel – acetiléndikarbonsav-dimetilészter, maleinsav-dimetilészter, fumársav-dimetilészter – is. A maleinsav-dimetilészterrel és a fumársav-dimetilészterrel végrehajtott cikloaddíció arra is felvilágosítást adott, hogy a folyamat

szinkron („concerted”) módon zajlott le, mivel a termékben a reagensek szubsztituenseinek eredeti konfigurációja megőrződött. Aszimmetrikus dipolarofilekkel pl. akrilsav-származékokkal sztereo- és regioszelektív reakciót tapasztaltunk, cikloaddícióban a **XIII** szerkezetű termék keletkezett.

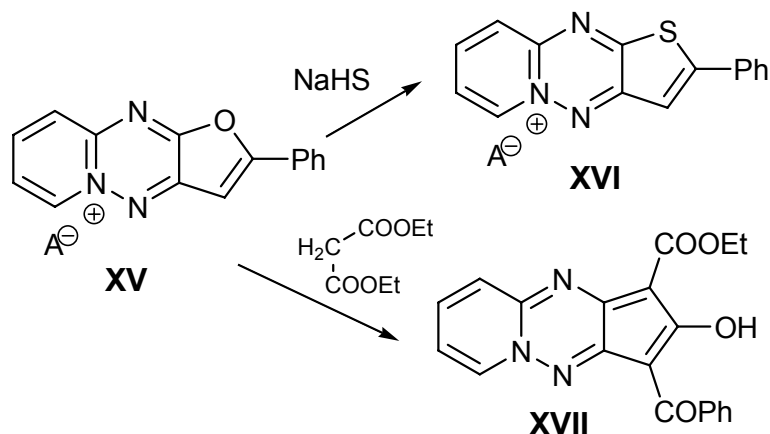


Különleges és váratlan esetet képviselt a fumaronitrillel végrehajtott reakció, amelyben merőben más szerkezetű vegyület (**XIV**) keletkezését tapasztaltuk. A termék képződésére javasolt mechanizmusban az elsődlegesen keletkező cikloaddukt bázikus körölmények közt lejátszódó átalakulását tételezzük fel.

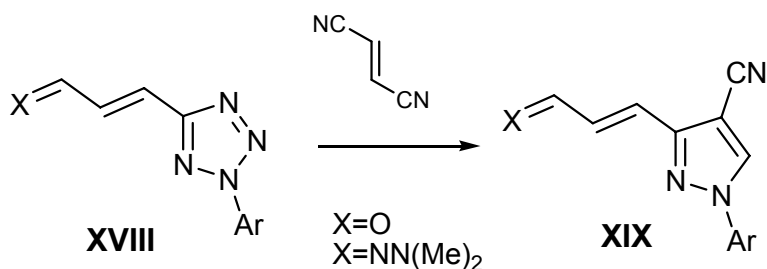
II. Néhány öttagú heteroaromás rendszer (kondenzált furán, tetrazol ill. pirazol) esetében gyűrűtranszformációt sikerült megfigyelni, és az így képződő gyűrűvázakra preparatív eljárást kidolgozni.

II.1. A furánnal kondenzált pirido-triaziniumsóból (**XV**) kiindulva kétféle gyűrűtranszformációt is megvalósítottunk. Egyrészt nátrium-hidrogénszulfiddal a tiofénnel

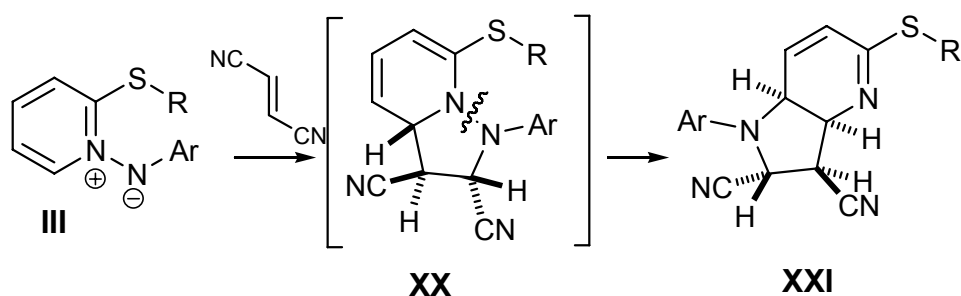
kondenzált sót (**XVI**) állítottuk elő, amely két lépésben valósítható meg a kiindulási származékból. Szén nukleofilekkel pl. malonsav-dietilészterből képzett anionnal végzett átalakítás pedig a semleges ciklopentángyűrűt tartalmazó heteroaromás rendszert (**XVII**) eredményezte.



II.2. A tetrazolil-1-azadiének és akroleinek (**XVIII**) fumaronitrillel lejátszódó reakciója során azt tapasztaltuk, hogy a tetrazolgyűrű helyett a termék pirazolgyűrűt (**XIX**) tartalmaz. A gyűrűtranszformációt úgy értelmeztük, hogy a tetrazolgyűrűből nitrogén-molekula eliminációjával keletkező dipól lép reakcióba a reagenssel, majd hidrogén-cianid elimináció eredményezi a végterméket. A reakció regioszelektíven játszódott le: csak a **XIX** szerkezetű vegyület képződését tapasztaltuk.



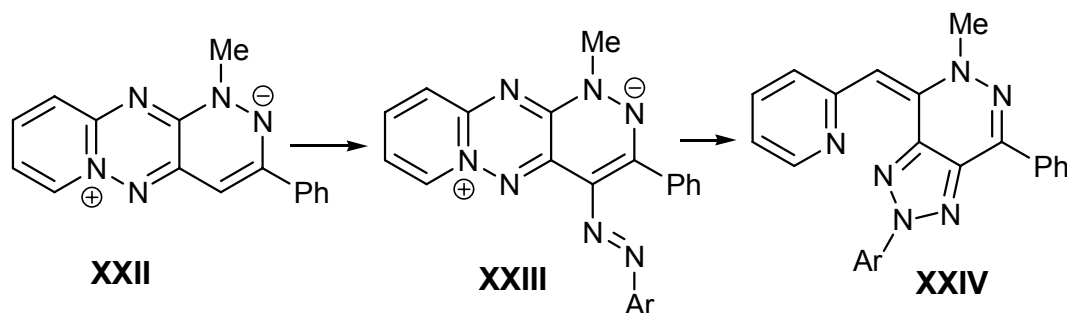
II.3. A **III** kéntartalmú ikerionok cikloaddíciós vizsgálata során meglepő átalakulást tapasztaltunk abban az esetben, amikor dipolarofilként fumaronitrilt alkalmaztunk. A várt cikloaddukt (**XX**) helyett a **XXI** átrendeződött terméket izoláltuk. Ezt a gyűrűátalakulást úgy értelmeztük, hogy a cikloadduktként elsődlegesen keletkező pirazol-származékban (**XX**) az N-N kötés hasadása vezet a **XXI** pirrolgyűrűt tartalmazó vegyülethez.



Ugyanilyen, analóg szerkezetű molekula keletkezett az acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel történő reakció során is. A gyűrűtranszformáció mechanizmusát részletesen megvizsgáltuk az *N*-metilmaleinimiddel kapott cikloaddukt (VI) átalakulása esetében is, és azt találtuk, hogy a folyamat nagy valószínűséggel [1,5]-szigmatróp eltolódással játszódik le, amely összhangban van az átalakulás sztereoszelektivitásával.

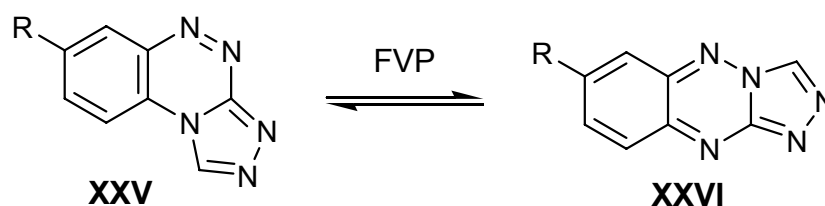
III. Különleges ciklizációs lehetőségeket nyújtottak azok az átalakítások, melyek vegyértékizomerizációval mentek végbe. Ilyen folyamatokat egy hattagú gyűrű (triazin) felnyílásával, valamint két öttagú gyűrű (triazol és pirazol) ciklizációjánál észleltünk.

III. 1. A gyűrűtranszformációval nyert **XXII** heteroaromás ikerion aril-diazóniumsókkal végzett reakciója során a szintén ikerionos szerkezetű azovegyület (**XXIII**) váratlan átalakulását figyeltük meg. Oldatban, illetve kristályos állapotban is a **XXIV** triazolo-piridazin vázat tartalmazó vegyület keletkezett. A folyamat triazolgyűrű képződését követően a triazingyűrű elektrociklikus felnyílásával értelmezhető.



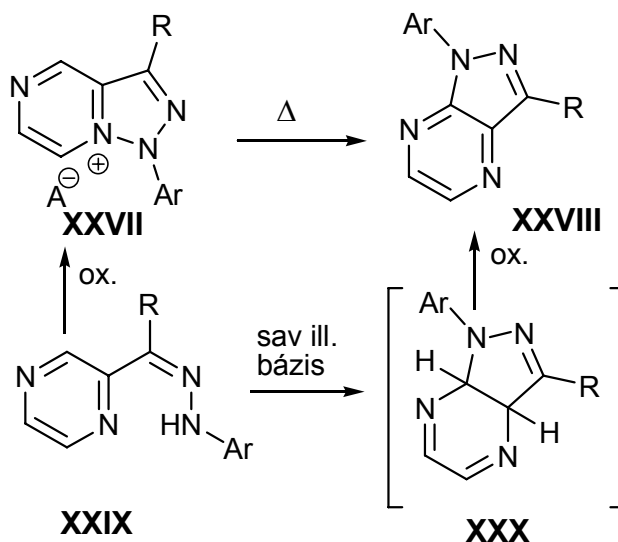
III.2. Az angulárisan kondenzált triazolo-benzo [1,2,4]triazin (**XXV**) „flash vákuum pirolízis” (FVP) körülmények közt jelentős mértékben átalakult a **XXVI** lineáris izomerré. E speciális reakciókörülmény között (magas hőmérséklet, gázfázis, vákuum) lejátszódó folyamat reakciókinetikai vizsgálata azt mutatta, hogy az izomerizáció negatív aktiválási

entrópiával jellemezhető, amely valószínűsíti, hogy nem az analóg átalakulások alapján feltételezhető nyitott intermediereken keresztül zajlik le.



A reakció mechanizmusára szinkron [1,3]-szigmatróp eltolódással keletkező gyűrűs intermediér képződését feltételeztük, amely egy újabb [1,3]-szigmatróp átrendeződéssel vezet a lineáris gyűrűvázhoz.

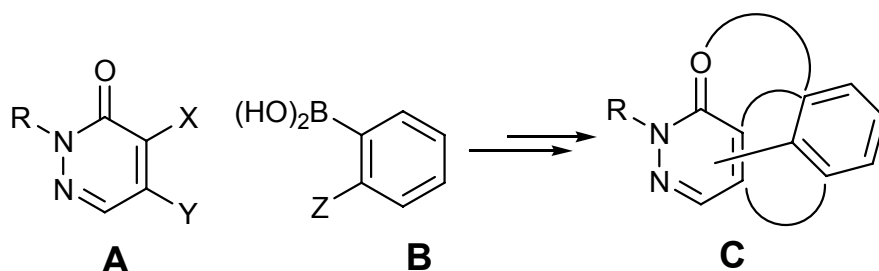
III.3. A pozitív töltésű hídfo-nitrogénatomot tartalmazó triazolo-piraziniumsók (**XXVII**) termikus átalakítása során a **XXVIII** semleges pirazolo-pirazin gyűrűváz keletkezését figyeltük meg. A folyamat értelmezésére, tekintetbe véve a pirazingyűrű reakciókészségét, a sóból nitrogén-nitrogén kötés hasadással egyensúlyi folyamatban keletkező diazaallénium kationnak és a pirazingyűrű kettőskötésének 1,5-pszeudopericiklusos úton történő elektrociklizációját javasoljuk.



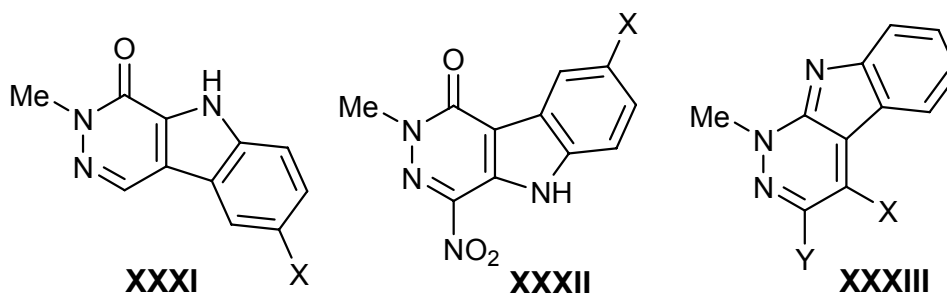
Érdekes módon ugyanez a szerkezetű vegyület (**XXVIII**) keletkezése figyelhető meg a **XXIX** pirazinil-hidrazon savas, illetve bázikus körülmények közt lejátszódó átalakulásában. Minthogy a kétféle folyamat elvileg sem mehet végbe közös intermediereken

keresztül, ez utóbbi átalakításnál alapvetően eltérő reakcióutat kellett feltételezni: a hidrazonból a **XXX** gyűrűs dihidrovegyület képződik, melynek spontán oxidációja eredményezi a **XXVIII** heteroaromás pirazolo-pirazin-származékot. A gyűrűzáródási lépés mechanizmusára az 1,5-pszeudo-periciklusos úton – három elektronpár részvételével – történő átalakulást valószínűsítjük.

IV. Polikondenzált heterociklusos vegyületek szintézise során Pd(0) katalizátorral végzett ún. Suzuki-reakció alkalmazásával piridazingyűrűt tartalmazó származékokat állítottunk elő. A kapcsolási reakció – a szén-szén kötés kialakítása – az **A** szubsztituált piridazin (X, Y : halogénatom ill. metoxicsoport) és a **B** funkciós csoportot (amin ill. aldehid) tartalmazó fenilboronsav között játszódik le, és a **C**-típusú biarilvegyület képződik. A gyűrűkön elhelyezkedő szubsztituensek lehetőséget nyújtottak a **C** képletben sematikusan körvekkel jelölt újabb gyűrűzárásokra. Ez a szintézis-stratégia lehetővé tette a piridazingyűrűhöz kondenzált öt, illetve hattagú heterociklus kiépítését.

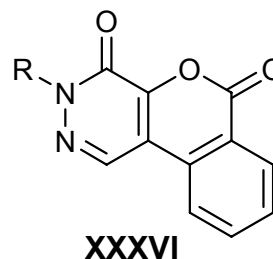
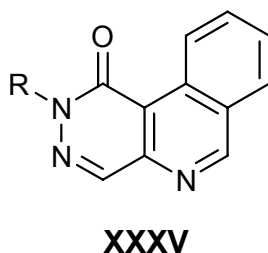
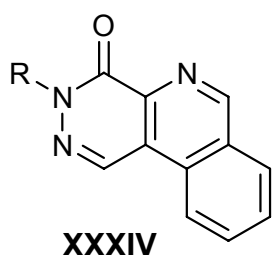


E módszer alkalmazásával három, indolgyűrűvel kondenzált piridazin-vázat tartalmazó új származékot (**XXXI**, **XXXII**, **XXXIII**) szintetizáltunk. A gyűrűzáródási lépés a **XXXI** és **XXXII** esetében nitrén-intermedieren keresztül valósult meg, míg a **XXXIII** származékban az öttagú gyűrű kialakulása az aminocsoport és a piridazin-váz oxocsoportja között lejátszódó kondenzációs reakcióban történt.



E szintézisek lehetővé tették, hogy az új gyűrűvázak különbözően szubsztituált származékait is előállítsuk, amely a biológiai hatásvizsgálatok szempontjából is jelentős.

A kísérletek hattagú gyűrűvel kondenzált heterociklusok szintézisére is sikerre vezettek és izokinolin- (XXXIV és XXXV), valamint izokromén-vázat tartalmazó heteroaromás vegyületek (XXXVI) képződtek.



V. A különböző szintézisutakon nyert változatos szerkezetű policiklusos vegyületek bioógiiai tesztelése három hatásterületen vezetett farmakológiai eredményekhez. Ezek a kooperációban elvégzett hatásvizsgálatok jelezték, hogy néhány származék interkalációs, multidrog-rezisztencia gátló, és malária teszten figyelemre méltó hatással rendelkezik.

9. Irodalomjegyzék

1. B. Stanovnik, M. Tisler: *Chimia*, **1971**, 25, 272-273.
2. G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson: *J. Chem. Soc.* **1985**, 2719-23.
3. a) A. Messmer, A. Gelléri: *Angew. Chem.* 77, 171, 1965. b) A. Messmer, L. Váradi, I. Pintér : *Acta Chim. Hung*, **15**, 183, 1959.
4. R. Kuhn, W. Münzig: *Chem. Ber.* **86**, 858, 1953.
5. A. Gelléri, A. Messmer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4295-4298.
6. A. Gelléri, A. Messmer, S. Nagy, L. Radics: *Tetrahedron Lett.* **1980**, 663-666.
7. A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári, *Tetrahedron*, **1992**, 8451-8458.
8. A. Messmer, A. Gelléri, Gy. Hajós, *Tetrahedron*, **1986**, 4827-4836.
9. S. Bátori, A. Messmer, *J. Heterocyclic. Chem.*, **31**, 1041-1046, 1994.
10. S. Bátori, S. Bökötey, A. Messmer, *Tetrahedron*, **1992**, 59, 4297-4301.
11. M. Béres, Gy. Hajós, Zs. Riedl, G. Timári, A. Messmer, S. Holly , J. G. Schantl: Ring Opening of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]pyrazinium Salts: Synthesis and Some Transformations of a Novel Type of 2-Aza-1,3-butadienes. *Tetrahedron*, **53**, 9393-9400 (1997). **Függelék 1.**
12. Zs. Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis and selective reactions of v-triazolo[1,5-*b*]pyridazinium salts with nucleophiles. A facile access to functionalized ethenyl-1,2,3-triazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **30**, 819-823 (1993). **Függelék 2.**
13. I. Nagy, D. Kónya, Zs. Riedl, A. Kotschy, G. Timári, A. Messmer, G. Hajós: Synthesis and transformation of tetrazolylacroleins. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7485-7489. **Függelék 3.**
14. I. Nagy, G. Hajós, Zs. Riedl, *Heterocycles*, **63**, 2287-2307 (2004).
15. Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer, *Chem. Ber.* **122**, 1935-1938 (1989).
16. Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer, *Chem. Ber.* **123**, 1415-1419 (1990).
17. Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer, *Chem. Ber.* **124**, 1477-1479 (1991).
18. Zs. Riedl, G. Hajós, P. Kövér, Gert Kollenz: Ring opening and cycloadditions of novel fused [1,2,4]triazines. *Arkivoc*, **2003**, V, 62-68. **Függelék 4.**
19. A. Messmer, P. Kövér, Zs. Riedl, Á. Gömöry, Gy. Hajós: Synthesis of new stable arylthiopyridinium N-arylimide zwitterions. Part 20: Fused azolium salts. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3613-3618. **Függelék 5.**
20. O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
21. A. Padwa, *In Progress in Heterocyclic Chemistry*. H. Suschitzky Ed ; Pergamon: New York, 1995 ; Vol.7. 21-42.

22. D. L. Boger, Hetrodiene Additions; In *Comprehensive Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 5. 451-512.
23. K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682-708.
24. M. E. Tran Huu Dau, J.-P. Flament, J.-M. Lefour, C. Riche, D. S. Gierson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2343-2346.
25. J. M. Mellor, G. D. Merriman, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6115-6132
26. a) L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machinek, G. V. Kiedrowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1638-1640. b) L. F. Tietze, J. Fennen, E. Anders, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1371
27. a) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1499-1500. b) M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3330-3343. 28. A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári, *Monatshefte für Chemie*, *119*, 1113-1119 (**1988**).
29. M. Behforouz, M. Ahmadian, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5259-5288.
30. M. E. Jung, J. J. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7862-7866.
31. S. M. Bachrach, M. J. Liu, *Org. Chem.* **1992**, *57*, 6736-6744.
32. E. C. Taylor, D. R. Eckroth, J. Bartulin, *J. Org. Chem.* *32*, **1967**, 1899-1900.
33. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2**, 565-598. **1963**, *75*, 604.
34. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1970
35. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
36. K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Jr. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* 7287.
37. K. N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* 7301.
38. K. N. Houk, K. Yamaguchi, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol.2. 407.
39. R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol.1.
40. S. Karlsson, H-E. Högberg, *Org. Prep. Proc. Int.* *33*, 103-172 (**2001**).
41. R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* **108** 6401-6402 (1986).
42. G. Mloston, E. Langhals, R. Huisgen, *Tetrahedron Lett.* **30**, 5373-5376 (1989).
43. K. Bast, M. Behrens, T. Durst, R. Grashey, R. Huisgen, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 379-385.
44. R. Huisgen, R. Temme, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 387-401.
45. K. Bast, T. Durst, R. Huisgen, R. Temme, *Tetrahedron*, **54**, 3745-3764 (1998).
46. I.L. Karle, J. L. Flippen-Anderson, R. Huisgen, R. Temme, *Acta Cryst.* **C41**, 1095-1100 (1985).
47. G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1918**, 639-645.

48. R. Huisgen, *Chem. Pharm. Bull.* **48**, 757-765 (2000).
49. J. Svete, A. Preseren, B. Stanovnik, L. Golic, S. Golik-Grdadolnik, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 1321-1328.
50. M. Zlicar, B. Stanovnik, M. Tisler, *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 1209-1211.
51. B. Stanovnik, *Tetrahedron*, **1991**, 2925-2945.
52. M. Zlicar, B. Stanovnik, M. Tisler, *Tetrahedron*, **1992**, 7965-7972.
53. F. Roussi, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche, H-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **40**, 3727 (1999).
54. F. Roussi, A. Chauveau, M. Bonin, L. Micouin, H-P. Husson, *Synthesis*, 1170 (**2000**).
55. Zs. Riedl, P. Kövér, T. Soós, G. Hajós, O. Egyed, L. Fábián, . A. Messmer: Unexpected Ring Transformation to Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine derivatives. Fused Azolium Salts.22. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5652-5659. **Függelék 6**.
56. Palkó Roberta: Heteroaromás ikerionok szintézise és átalakítása. Diplomamunka 2004, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémiai Technológia Tanszék
57. G. Palazzo, L. Baiocchi, *Gazz. Chim. Italiana* **1966**, 96(8-9) 1020-1034.
58. M. Molina, M. Alajarin, A. Arques, R. Benzal, H. Hernandez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* **1984** (8) 1897-1897.
59. A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó and L. Pallos: Condensed as-triazines VII. A simplified method for the synthesis of benzo-as-triazine derivatives. *Acta Chim. Hung.* **103** 123-133(1980).
60. A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó and L. Pallos: Condensed as-triazines. VIII. Direct synthesis of 4-substituted triazoles fused to benzo-as-triazine and pyrido[2,3-*e*]-as-triazine rings. *Acta Chim. Hung.* **105**, 189-99 (1980).
61. Hegedüs Gábor: Kondenzált triazingyűrűt tartalmazó ikerionos vegyületek szintézise és cikloaddíciós reakcióik. Diplomamunka, ELTE-TTK, 2001.
62. Cs. Gróf, G. Hegedüs, Zs. Riedl, Gy. Hajós, O. Egyed, A. Csámpai, V. Kudar, B. Stanovnik: SELECTIVE SYNTHESIS AND CYCLOADDITIONS OF NEW AZOMETHINE IMINES CONTAINING [1,2,4]TRIAZINE RING. *Eur.J.Org. Chem.* **2005** (közlésre elküldve) **Függelék 17**.
63. Ch. Reichardt, E. Harbusch, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 721.
64. Cs. Gróf, Zs. Riedl, Gy. Hajós, O. Egyed, A. Csámpai, B. Stanovnik: REGIOSELECTIVE CYCLOADDITIONS AND FURTHER TRANSFORMATIONS OF ZWITTERIONIC FUSED [1,2,4]TRIAZINES. *Heterocycles*. **2005** (közlésre elküldve) **Függelék 18**.
65. Zs. Riedl, Gy. Hajós, A. Messmer, A. Rockenbauer, L. Korecz, G. Kollenz, W. Fabian, K. Peters and E. M. Peters: Unusual Conversions of a zwitterionic Polyfused Triazine with Electron Deficient Dienophiles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 757-758. **Függelék 7**.
66. Gy. Hajós, Zs Riedl, G. Kollenz: Recent Advances in Ring Transformations of Five Membered Heterocycles and Their Fused Derivatives. Microreview. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3405 – 3414.

67. E. B. Nikolaenkova, V. P. Vetchinov, V. I. Mamatyuk, V. P. Krivopalov, *Mendeleev Commun.* **1993**, 61-62.
68. V. P. Vetchinov, E. B. Nikolaenkova, V. I. Mamatyuk, V. P. Krivopalov, *Mendeleev Commun.* **1993**, 151-153.
69. S. Mataka, H. Kitagawa, O. Misumi, M. Tashiro, K. Kamata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 670-671.
70. O. Tsuge, S. Kamenasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079-4089.
71. a) R. N. Butler, J. P. Duffy, D. Cunningham, P. McArdle, L. A. Burke, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1992**, 147-152. b) R. N. Butler, E. C. McKenna, J. M. McMahon, M. Daly, D. Cunningham, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1997**, 2919-2923.
72. R. Milcent, B. Yver, G. Babier, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 905-908.
73. Zs. Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer: Synthesis of novel heteroaromatic polyfused as-triazines by ring transformation. *Chem. Ber.* **127**, 1799-1802 (1994).
Függelék 8.
74. a) R. Huisgen, W. Fliege, W. Kolbeck, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3027. b) W. Fliege, R. Grahey, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1194/1214.
75. R. N. Butler, A. M. Evans, A. M. Gillan, J. P. James, E. M. McNeela, D. Cunningham, P. McArdle, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1990**, 2537.
76. R. N. Butler, D. F. O'Shea, *Heterocycles* **1994**, 571-584.
77. Y. Tamura, N. Tsujimoto, M. Uchimura, *Yakugaku Zasshi*, **1971**, 91, 72.
78. R. Carceller, J. L. Garcia-Navio, M. L. Izquierdo, J. Alvarez-Builla, M. Fajardo, P. Gomez-Sal, F. Gago, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4995.
79. R. Huisgen, R. Temme, *Heteroatom Chemistry*, **1999**, 10, 79.
80. K. Bast, T. Durst, H. Huber, R. Huisgen, K. Lindner, D. S. Stephenson, R. Temme, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8451.
81. H. Huber, R. Huisgen, K. Polborn, D. S. Stephenson, R. Temme, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3735.
82. C. Temple Jr., W. C. Coburn Jr., M. Torpe, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2395.
83. A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1823.
84. S. Castellón, E. Meléndez, C. Pascual, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3886.
85. G. L'Abbé, F. Godts, S. Toppet, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, (8), 679.
86. G. L'Abbé, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, 99, (4), 281.
87. J. A. Ross, R. P. Seiders, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4325-4327.
88. D. M. Birney, S. Ham, G. Unruh, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4509-4517.
89. D. M. Birney, X. Xu, G. Unruh, X. Huang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7114-7120.
90. A. R. de Lera, R. Alvarez, B. Lecea, A. Torrado, F. P. Cossio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 557-561.

91. W. M. F. Fabian, V. A. Bakulev, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5801-5805.
92. G. L'Abbe, M. Bruynseels, P. Delbeke, S. Toppet, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2021.
93. M. Regitz, B. Arnold, D. Danion, H. Schubert, G. Fusser, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 615
94. P. Kövér, Gy. Hajós, Zs. Riedl, L. Párkányi, G. Kollenz: An Unexpected Valence Bond Isomerisation to the Heteroaromatic Ring System: [1,2,3]Triazolo[4,5-d]pyridazine. *Chem. Commun.* **2000**, 1785-1786. **Függelék 9.**
95. A. Csámpai, P. Kövér, G. Hajós, Zs. Riedl, *J. Mol. Struct.* **2002**, *616*, 73-78.
96. H. McNab: Chemistry without reagents. Synthetic application of flash vacuum Pyrolysis. *Aldrich Chimica Acta*, **2004**, 19-26.
97. E. L. Moyano, G. I. Yranzo, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8188.
98. G. Seybold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 365.
99. R. F. C. Brown, In *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*, Wassermann, H., Ed.: New York, 1980; pp. 141-148.
100. M. D. Banciu, A. Popescu, A. Simion, C. Draghici, C. Mangra, D. Mihaiescu, M. Pocol, *J. Anal. Appl. Pyrol.* **1999**, *48*, 129.
101. B.M. Adger, M. Keating, C. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1975**, 41.
102. Zs. Riedl, G. Hajós, W. J. Peláez, I. T. Gafarova, E. L. Moyano, G. I. Yranzo: Flash vacuum pyrolysis (f.v.p.) of 1,2,4-benzotriazine derivatives. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 851-856.
103. W. J. Peláez, G. I. Yranzo, Cs. Gróf, Zs. Riedl, Gy. Hajós: Unexpected Valence Bond Isomerization of [1,2,4]Triazolo[3,4-c][1,2,4]benzotriazines under Flash Vacuum Pyrolytic (FVP) Conditions. *Tetrahedron*, **2005** (közlésre elküldve) **Függelék 19.**
104. T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1975** 1.
105. T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1973** 555.
106. J. D. Pérez, R. G. de Díaz, G. I. Yranzo, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3505.
107. J. D. Pérez, G. I. Yranzo, D. A. Wunderlin, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 982.
108. T. Soós, G. Hajós, A. Messmer, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1136.
109. M. Béres, Gy. Hajós, Zs. Riedl, T. Soós, G. Timári, A. Messmer: Valence Bond Isomerization of Fused [1,2,3]Triazolium Salts with Bridgehead Nitrogen Atom. Fused Azolium Salts XIX *J. Org. Chem.* **64**, 5499-5503 (1999). **Függelék 10.**
110. G. B. Barlin, *The Pyrazines. The chemistry of Heterocyclic compounds*; Wiley: London, 1982; Vol.41, p 70.
111. Q. Wang, J. C. Jochims, S. Köhlbrandt, L. Dahlenburg, M. Al-Talib, A. Hamed, E. A. Ismail, *Synthesis*, **1992**, 710.
112. Y. Guo, Q. Wang, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 541.

113. Y. A. Al-Soud, W. Wirschun, N. A. Hassan, G.-M. Mayer, J. C. Jochims, *Synthesis*, **1998**, 721.
114. N. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, A. Geyer, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 751.
115. Filák László: Kondenzált pirazolokhoz vezető új gyűrűzárások. Diplomamunka, ELTE TTK, 2004.
116. F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley: London, 1998.
117. N. Miyaoura, T. Yanaga, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513-519.
118. N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
119. S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, y. Yang, *Chem. Scr.* **26**, 383, (1986)
120. S. Gronowitz, A. Messmer, G. Timári, *J. Heterocyclic Chem.* **29**, 1049-1052 (1992).
121. G. Timári, T. Soós, G. Hajós A. Messmer, J. Nacs, J. Molnár, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 2831-2836.
122. J. M. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1665.
123. G. Timári, T. Soós, Gy. Hajós, *Synlett*, **1997**, 1067-68.
124. D. Csányi, G. Timári Gy. Hajós, *Synthetic Communication*, **29**, 3959-3969 (1999).
125. D. Csányi, Gy. Hajós, Zs. Riedl, G. Timári, Z. Bajor, F. Cochard, J. Sapi, and J. –Y. Laronze: Synthesis of two New Heteroaromatic β -Carboline-fused Pentacycles. Observation of a New Intercalating Agent. *Bioorg. Med. Lett.*, **10**, 1767-1769 (2000).
Függelék 14.
126. P. Mátyus, J. Kosáry. E. Kasztreiner, N. Makk, E. Diesler, K. Czakó, G. Rabloczky, L. Jaszlits, E. Horvath, P. Arányi, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 107.
127. I. Estevez, A. Coelho, E. Ravina, *Synthesis*, **1999**, 9, 1666.
128. a) A. Gueven, R. A. Jones, *J. Chem. Res. Miniprint*, 1993, **9**, 2411. b) T. Nogrady L. Morris, *Can. J. Chem.* 1969, **47**, 1999.
129. G. Krajsovsky, P. Mátyus, Zs. Riedl, D. Csányi, Gy. Hajós: New Synthetic Approach to Pyridazino[4,5-*b*]Indoles by Pd(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. *Heterocycles* **55**, 1105 – 11 (2001). **Függelék 11.**
130. Maes, B.U.W.; R'kyek, O.; Košmirlj, J.; Lemièr, G.L.F.; Esmans, E.; Rozenski, J.; Dommissie, A. R.; Haemers, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1323-1330.
131. Schultheiss, N.; Bosch, E. *Heterocycles* **2003**, 60, 1891-1897.
132. Mátyus, P.; Fuji, K.; Tanaka, K. *Heterocycles* **1993**, 36, 1975.
133. G. Krajsovsky, L. Károlyházi, Zs. Riedl, a. Csámpai, P. Dunkel, Á. Lerner, B. Dajka-Halász, Gy. Hajós, P. Mátyus, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2005**, 235–243.
134. Zs. Riedl, K. Monsieurs, G. Krajsovsky, P. Dunkel, L. Pieters, P. Tapolcsányi, S. Boros, P. Mátyus, B. U.W. Maes, G. L. F. Lemièr, Gy. Hajós: Synthesis of novel 1*H*-pyridazino[3,4-*b*]indoles. *Tetrahedron*, **2005** (közlésre elküldve) **Függelék 20.**
135. J. W. Lyga, *J. Hetrocycl. Chem.* **1988**, 25, 1757-1760.

136. Zs. Riedl, B. U. W. Maes, K. Monsieurs, G. L. F. Lemièr, P. Mátyus, G. Hajós: Synthesis of pyridazino[4,5-*c*]isoquinolinones by Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5645-5650. **Függelék 12.**
137. H. Nagashima, H. Oda, T. Hayakawa, K. Kaji, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1-4.
138. B.U.W. Maes, K. Monsieurs, K.T.J. Loones, G.L.F. Lemièr, R. Dommissie, P. Mátyus, Z. Riedl, G. Hajós: Synthesis of 4-Aryl-5-hydroxy- and 5-Aryl-4-hydroxypyridazin-3(2H)-ones and their Use in the Preparation of 4,5-Diarylpyridazin-3(2H)-ones and Hitherto Unknown Isochromeno[3,4-*d*]pyridazinediones. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9713 - 9721. **Függelék 13.**
139. S. D. Cho, W. Y. Choi, Y. J. Yoon, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1579-1582.
140. P. Mátyus, B.U. W. Maes, Zs. Riedl, G. Hajós, G.L. F. Lemièr, P. Tapolcsányi, K. Monsieurs, O. Éliás, R. Dommissie, G. Krajsovsky: New Pathways Towards Pyridazino-Fused Ring Systems. *Synlett*, **2004**, 1123-1139.
141. E. De Clercq, *Rev. Med. Virol.* **1996**, *6*, 97-117.
142. Gy. Hajós, Zs. Riedl, J. Molnár, and D. Szabó: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drugs of the Future*. **25** (1), 47-62 (2000).
143. D. Sharples, J. Molnár, D. Szabó, Gy. Hajós, Zs. Riedl, D. Csányi: Ellipticine Analogues and Related Compounds as Inhibitors of Reverse Transcriptase and as Inhibitors of the Efflux Pump. *Archiv der Pharmazie*, **331**, 269-274 (2001). **Függelék 15.**
144. M. Viverios, L. Amaral, *J. Antimicrob. Agents* **17**, 225 (2001).
145. I. Nagy, Zs. Riedl, G. Hajós, A. Messmer, J. Molnár: Synthesis of New Tetrazolyldienylphenothiazines as Potential Multidrug Resistance Inhibitory Compounds. *Arkivoc* **2004**, VII, 177-182. **Függelék 16.**
146. S. R. Meshnick, T. E. Taylor, S. Kamchonwongpaisan, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301-315.
147. A. Kumar, S. B. Katiyar, A. Agarwal, P. M. S. Chauhan, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1137-1150.
148. P. Grellier, L. Ramiarmanana, V. Millerioux, E. Deharo, J. Schrével, F. Frappier, F. Trigalo, B. Bodo, J.L. Pousset, *Phytotherapy Research* **1996**, *10*, 317.

10. Függelék

Szögletes zárójelben a közleményeknek az **Irodalomjegyzékben** szereplő hivatkozási számát adtam meg.

Függelék 1. :

M. Béres, Gy. Hajós, Zs. Riedl, G. Timári, A. Messmer, S. Holly and Schantl J. G.,: Ring Opening of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]pyrazinium Salts: Synthesis and Some Transformations of a Novel Type of 2-Aza-1,3-butadienes. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 9393-9400. [12]

Függelék 2.

Zs. Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis and selective reactions of *v*-triazolo[1,5-*b*]pyridazinium salts with nucleophiles. A facile access to functionalized ethenyl-1,2,3-triazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 819-823. [13]

Függelék 3.

I. Nagy, D. Kónya, Zs. Riedl, A. Kotschy, G. Timári, A. Messmer, G. Hajós: Synthesis and transformations of tetrazolylacroleins. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7485-7489. [14]

Függelék 4.

Zs. Riedl, G. Hajós, P. Kövér, G. Kollenz: Ring opening and cycloadditions of novel fused [1,2,4]triazines. *Arkivoc* **2003**, V, 62-68. [18]

Függelék 5.

A. Messmer, P. Kövér, Zs. Riedl, Á. Gömöry, Gy. Hajós: Synthesis of new stable arylthiopyridinium *N*-arylimide zwitterions. Part 20: Fused azolium salts. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3613-3618. [19]

Függelék 6.

Zs. Riedl, P. Kövér, T. Soós, G. Hajós, O. Egyed, L. Fábán, A. Messmer: Unexpected Ring Transformation to Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine derivatives. Fused Azolium Salts.22. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5652-5659. [55]

Függelék 7.

Zs. Riedl, Gy. Hajós, A. Messmer, A. Rockenbauer, L. Korecz, G. Kollenz, W. Fabian, K. Peters and E. M. Peters: Unusual Conversions of a Zwitterionic Polyfused Triazine with Electron Deficient Dienophiles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 757-758. [65]

Függelék 8.

Zs. Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer: Synthesis of novel heteroaromatic polyfused as-triazines by ring transformation. *Chem. Ber.* **127**, 1799-1802 (1994). [73]

Függelék 9.

P. Kövér, Gy. Hajós, Zs. Riedl, L. Párkányi, G. Kollenz: An Unexpected Valence Bond Isomerisation to the Heteroaromatic Ring System: [1,2,3]Triazolo[4,5-*d*]pyridazine. *Chem. Commun.* **2000**, 1785-1786. [94]

Függelék 10.

M. Béres, Gy. Hajós, Zs. Riedl, T. Soós, G. Timári, A. Messmer: Valence Bond Isomerization of Fused [1,2,3]Triazolium Salts with Bridgehead Nitrogen Atom. Fused Azolium Salts XIX *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5499-5503. [109]

Függelék 11.

G. Krajsovsky, P. Mátyus, Zs. Riedl, D. Csányi, Gy. Hajós: New Synthetic Approach to Pyridazino[4,5-*b*]Indoles by Pd(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. *Heterocycles* **2001**, 55, 1105 – 1111. [129]

Függelék 12.

Zs. Riedl, B. U. W. Maes, K. Monsieurs, G. L. F. Lemièr, P. Mátyus, G. Hajós: Synthesis of pyridazino[4,5-*c*]isoquinolinones by Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5645-5650. [136]

Függelék 13.

B.U.W. Maes, K. Monsieurs, K.T.J. Loones, G.L.F. Lemièr, R. Dommissie, P. Mátyus, Z. Riedl, G. Hajós: Synthesis of 4-Aryl-5-hydroxy- and 5-Aryl-4-hydroxypyridazin-3(2H)-ones and their Use in the Preparation of 4,5-Diarylpyridazin-3(2H)-ones and Hitherto Unknown Isochromeno[3,4-*d*]pyridazinediones. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9713-9721. [138]

Függelék 14.

D. Csányi, Gy. Hajós, Zs. Riedl, G. Timári, Z. Bajor, F. Cochard, J. Sapi, and J. –Y. Laronze: Synthesis of two New Heteroaromatic β -Carboline-fused Pentacycles. Observation of a New Intercalating Agent. *Bioorg. Med. Lett.* **2000**, 10, 1767-1769. [125]

Függelék 15.

D. Sharples, J. Molnár, D. Szabó, Gy. Hajós, Zs. Riedl, and D. Csányi: Ellipticine Analogues and Related Compounds as Inhibitors of Reverse Transcriptase and as Inhibitors of the Efflux Pump. *Archiv der Pharmazie* **2001**, 331 269-274. [143]

Függelék 16.

I.Nagy, Zs. Riedl, G. Hajós, A. Messmer, J. Molnár: Synthesis of New Tetrazolyldienylphenothiazines as Potential Multidrug Resistance Inhibitory Compounds. *Arkivoc* **2004**, VII, 177-182. [145]

Függelék 17.

Cs. Gróf, G. Hegedűs, Zs. Riedl, Gy. Hajós, O. Egyed, A. Csámpai, V. Kudar, B. Stanovnik: SELECTIVE SYNTHESIS AND CYCLOADDITIONS OF NEW AZOMETHINE IMINES CONTAINING [1,2,4]TRIAZINE RING. *Eur.J.Org. Chem.* **2005** (közlésre elküldve) [62]

Függelék 18.

Cs. Gróf, Zs. Riedl, Gy. Hajós, O. Egyed, A. Csámpai, B. Stanovnik: REGIOSELECTIVE CYCLOADDITIONS AND FURTHER TRANSFORMATIONS OF ZWITTERIONIC FUSED [1,2,4]TRIAZINES. *Heterocycles* **2005** (közlésre elküldve) [64]

Függelék 19.

W. J. Peláez, G. I. Yranzo, Cs. Gróf, Zs. Riedl, Gy. Hajós: Unexpected Valence Bond Isomerization of [1,2,4]Triazolo[3,4-*c*][1,2,4]benzotriazines under Flash Vacuum Pyrolytic (FVP) Conditions. *Tetrahedron* **2005** (közlésre elküldve) [103]

Függelék 20.

Zs. Riedl, K. Monsieurs, G. Krajsovsky, P. Dunkel, L. Pieters, P. Tapolcsányi, S. Boros, P. Mátyus, B. U.W. Maes, G. L. F. Lemièr, Gy. Hajós: Synthesis of novel 1*H*-pyridazino[3,4-*b*]indoles. *Tetrahedron* **2005** (közlésre elküldve) [134]

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom az MTA Kémiai Kutatóközpont Igazgatóságának, hogy munkámat lehetővé tette és abban támogatott.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Dr. Messmer András egyetemi tanárnak, a kémiai tudomány doktorának, aki a tudományos kutatásba pályám kezdetén bevezetett, majd figyelmemet a híd-fő-nitrogén tartalmú heteroaromás vegyületek témakörére irányította, munkámat tanácsaival mindvégig segítette.

Megkülönböztetett köszönetemet fejezem ki Dr. Hajós György egyetemi tanárnak, a kémiai tudomány doktorának, osztályvezetőmnak a szoros szakmai együttműködésért, igen hasznos tanácsaiért, valamint dolgozatom megírásához nyújtott ösztönző segítségéért.

Köszönettel tartozom a hazai és külföldi kooperációban végzett kutatások együttműködő partnereinek: Dr. Mátyus Péternek a SOTE Szerves Vegytani Intézet igazgatójának, Dr. Molnár Józsefnek a Szegedi Egyetem Orvosi Mikrobiológiai tanszék egyetemi tanárának, valamint Guy Lemiere, Gert Kollenz professzoroknak és Bert Maes docensnek.

Köszönetet mondok a megjelent közlemények társszerzőinek, hogy munkájukkal eredményeimhez hozzájárultak: a kísérleti munkában való részvételéért kutatócsoportunk volt és jelenlegi tagjainak: dr. Béres Mariann, dr. Kövér Péter, dr. Timári Géza, Hegedüs Gábor, Csányi Dorottya, dr. Nagy Ildikó, dr. Soós Tibor, Gróf Csilla, Filák László és Palkó Roberta munkatársaknak.

Szerkezetfelderítésekben végzett munkáért és értékes javaslataikért dr. Egyed Orsolya, dr. Csámpai Antal, dr. Párkányi László, dr. Fábián László és dr. Gömör Ágnes munkatársaknak tartozom köszönettel.

A fáradtságos laboratóriumi munka elvégzéséért Pappné Borsos Éva és Vincze Andrea, a műszerszoba gondos felügyeletéért és az elemanalízisek szakszerű elvégzéséért Karácsony Józsefné (Ági) technikusoknak fejezem ki köszönetemet.

Fentiekén kívül köszönettel tartozom mindazon Intézeti és Intézeten kívüli kollégámnak, akik tanácsaikkal, észrevételeikkel munkám eredményességéhez hozzájárultak.

Hálásan köszönöm lányaimnak, Juhász Tündének és Veronikának türelmüket, és dolgozatom alapos nyelvi ellenőrzését.